

**USE OF COMPOUND HAVING CCR ANTAGONISM**

**Patent number:** JP2004002402  
**Publication date:** 2004-01-08  
**Inventor:** TSUCHIMORI NOBORU; IIZAWA YUJI; SHIRAISHI MITSURU; SUGIHARA YOSHIHIRO  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
- international: A61K31/445; A61K31/4545; A61P9/10; A61P13/12; A61P19/02; A61P29/00; A61P37/06; A61P37/08  
- european:  
**Application number:** JP20030118997 20030423  
**Priority number(s):** JP20020122832 20020424; JP20030118997 20030423

Report a data error here

**Abstract of JP2004002402**

<P>PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a prophylactic and therapeutic agent for graft -versus-host disease and/or rejection in organ transplantation or bone marrow transplantation, rheumatoid arthritis, autoimmune disease, allergic disease, ischemic brain cell disorder, myocardial infarction, chronic nephritis and arteriosclerosis. <P>SOLUTION: The prophylactic and therapeutic agent for graft -versus-host disease and/or rejection in organ transplantation or bone marrow transplantation, rheumatoid arthritis, autoimmune disease, allergic disease, ischemic brain cell disorder, myocardial infarction, chronic nephritis and arteriosclerosis contains a specific compound that has CCR (CC chemokine receptor) antagonism. <P>COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2402

(P2004-2402A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K 31/445  
A61K 31/4545  
A61P 9/10  
A61P 13/12  
A61P 19/02

F1

A61K 31/445  
A61K 31/4545  
A61P 9/10  
A61P 9/10 101  
A61P 13/12

テーマコード(参考)

4C086

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 129 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-118997(P2003-118997)  
(22) 出願日 平成15年4月23日(2003.4.23)  
(31) 優先権主張番号 特願2002-122832(P2002-122832)  
(32) 優先日 平成14年4月24日(2002.4.24)  
(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(71) 出願人 000002934  
武田薬品工業株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
(74) 代理人 100114041  
弁理士 高橋 秀一  
(74) 代理人 100106323  
弁理士 関口 陽  
(72) 発明者 土 森 登  
兵庫県尼崎市南武庫之荘1丁目17-8  
(72) 発明者 飯 澤 祐 史  
京都府向日市寺戸町殿長31-20  
(72) 発明者 白 石 充  
兵庫県尼崎市塚口町4丁目33-26  
(72) 発明者 杉 原 芳 博  
奈良県生駒市鹿ノ台北3丁目11-2  
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】CCR拮抗作用を有する化合物の用途

## (57) 【要約】

【課題】臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤の提供。

【解決手段】CCR(CCKeモカイン受容体)拮抗作用を有する特定の化合物を含有することを特徴とする臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤。

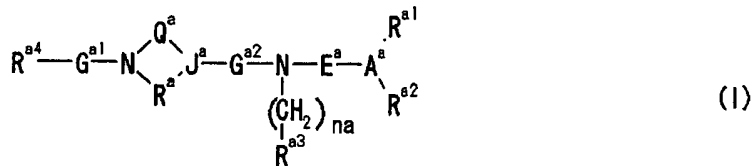
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式：

## 【化 1】



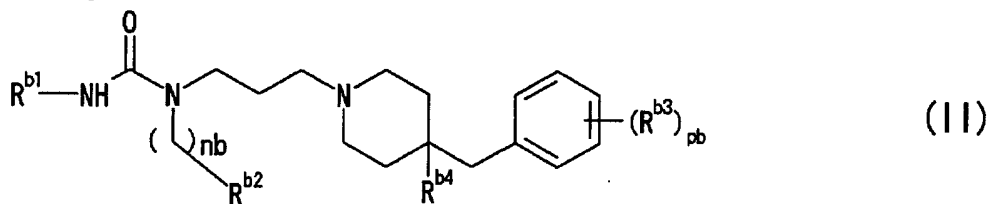
10

(式中、 $R^{a1}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 $R^{a2}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を示すか、または $R^{a1}$ と $R^{a2}$ が結合して $A^a$ と共に置換基を有していてもよい複素環基を形成してもよく、 $A^a$ はNまたは $N^+-R^{a5} \cdot Y^{a-}$ ( $R^{a5}$ は炭化水素基を、 $Y^{a-}$ はカウンターアニオンを示す)を、 $R^{a3}$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $na$ は0または1を、 $R^{a4}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基 $E$ はオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、 $G^{a1}$ は結合手、COまたは $SO_2$ を、 $G^{a2}$ はCO、 $SO_2$ 、 $NHCO$ 、 $CONH$ または $OCO$ を、 $J^a$ はメチンまたは窒素原子を、 $Q^a$ および $R^a$ はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価の $C_{1-4}$ 、鎖状炭化水素をそれぞれ示す。ただし、 $G^{a2}$ が $OCO$ のとき $J^a$ はメチンであり、 $Q^a$ および $R^a$ の双方が結合手ではなく、また $G^{a1}$ が結合手のとき $Q^a$ および $R^a$ はいずれもオキシ基で置換されない。)、

20

式：

## 【化 2】

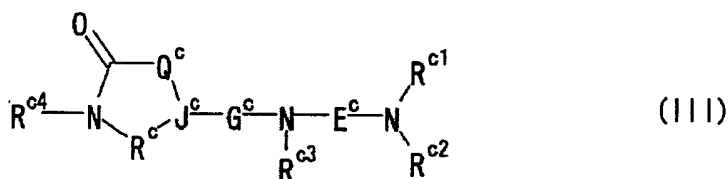


30

(式中、 $R^{b1}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^{b2}$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^{b3}$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^{b4}$ は水素原子または水酸基を、 $nb$ は0または1を、 $pb$ は0または1ないし4の整数を示す。)、

式：

## 【化 3】

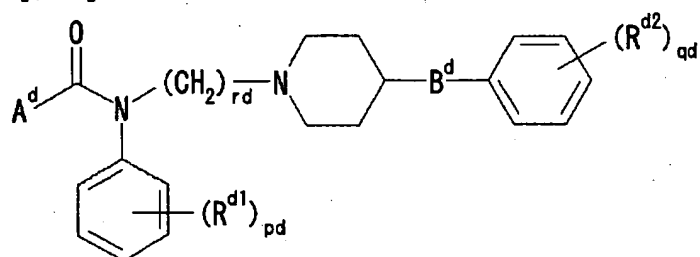


(式中、 $R^{c1}$ は炭化水素基を、 $R^{c2}$ は炭素数2以上の炭化水素基を示し、また $R^{c1}$

50

と  $R^{e2}$  が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、 $R^{e3}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^{e4}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $E^e$  はオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、 $G^e$  はCOまたはSO<sub>2</sub>を、 $J^e$  は窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、 $Q^e$  および  $R^e$  はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC<sub>1</sub>-<sub>2</sub>、鎖状炭化水素基を示す。)、  
式:

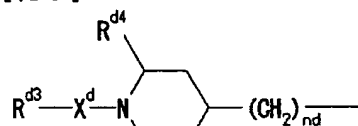
【化4】



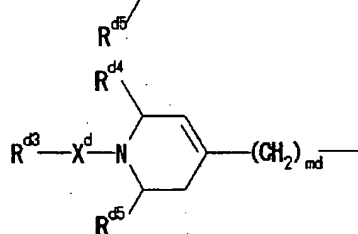
(IV)

[式中、 $A^d$  は

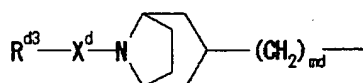
【化5】



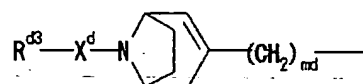
(d1)



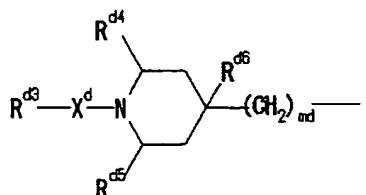
(d2)



(d3)

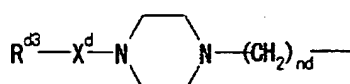


(d4)



(d5)

または

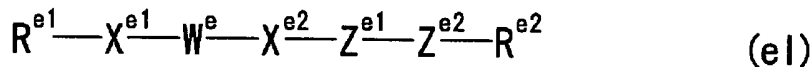


(d6)

ただし、 $R^{d3}$  は (1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(2) 置換基を有して

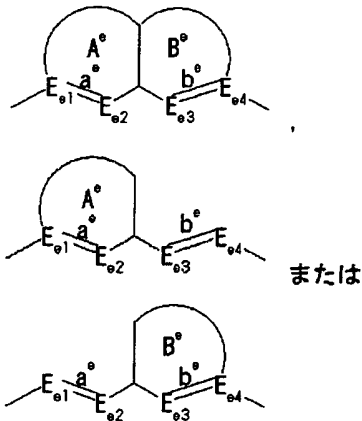
いてもよい $C_1 -$ 、アルコキシ基または(3)置換基を有していてもよいアミノ基を、 $X^{d^1}$ は結合手、 $-SO_2-$ または $-CO-$ を、 $nd$ は1ないし3の整数を、 $md$ は0または1ないし3の整数を、 $R^{d^4}$ および $R^{d^5}$ はそれぞれ同一または異なって水素原子または $C_1 -$ 、アルキル基を、 $R^{d^6}$ はヒドロキシ基、 $C_1 -$ 、アルキル基または $C_2 -$ 、アルケニル基をそれぞれ示す}で表される基を、 $rd$ は2ないし4の整数を、 $B^d$ は結合手、 $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^{d^1}-SO_2-$ または $-NR^{d^1}-CO-$ (ただし、 $R^{d^1}$ は水素原子、 $C_1 -$ 、アルキル基、 $C_2 -$ 、アルケニル基または $C_3 -$ 、シクロアルキル基を示す)を、 $pd$ および $qd$ はそれぞれ0または1ないし4の整数を、 $R^{d^1}$ はハロゲン原子、 $C_1 -$ 、アルキル基、 $C_2 -$ 、アルケニル基、 $C_3 -$ 、アルカノイル基、 $C_1 -$ 、アルコキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミジノ基を、 $R^{d^2}$ は1)ハロゲン、2)置換基としてハロゲンまたは $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい $C_1 -$ 、アルキル、3)置換基としてハロゲンまたは $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい $C_1 -$ 、アルコキシ、4)ニトロ、5)シアノ、6)ヒドロキシ、7) $C_1 -$ 、アルカノイルアミノ、8) $SO_2NR^{d^1}R^{d^2}$ 、9) $SO_2R^{d^1}$ 、10) $CONR^{d^1}R^{d^2}$ 、11) $NR^{d^1}R^{d^2}$ または12) $NR^{d^1}-SO_2R^{d^1}$ ただし、 $R^{d^1}$ は前記と同意義であり、 $R^{d^2}$ および $R^{d^3}$ は同一または異なって(1)水素原子、(2)置換基としてハロゲンまたは $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい $C_1 -$ 、アルキル基または(3)置換基としてハロゲンまたは $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい $C_3 -$ 、シクロアルキル基を示すか、または $R^{d^1}$ と $R^{d^2}$ が結合して窒素原子と共に環状アミノ基を形成していてもよく、 $R^{d^3}$ は $C_1 -$ 、アルキル基または $C_3 -$ 、シクロアルキル基を示す}をそれぞれ示し、 $pd$ が複数のとき個々の $R^{d^1}$ は互いに同一または異なってもよく、 $qd$ が複数のとき個々の $R^{d^2}$ は互いに同一または異なってもよい]、または式:

【化6】



[式中、 $R^{e1}$ は置換されていてもよい5～6員環基を示し、 $X^{e1}$ は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $W^e$ は式:

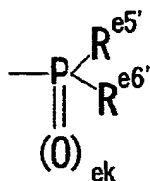
【化7】



(式中、環 $A^e$ および環 $B^e$ はそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_{e1}$ および $E_{e4}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_{e2}$ および $E_{e3}$ は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、 $a^e$ および $b^e$ はそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表される2価の基を示し、 $X^{e2}$ は直

鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^{e1}$ は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^{e2}$ は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $R^{e2}$ は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基、(4)式：

【化8】



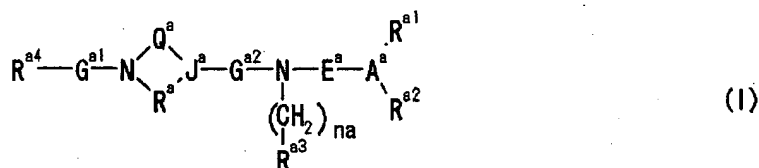
10

(式中、 $ek$ は0または1を示し、 $ek$ が0の時、リン原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^{e5'}$ および $R^{e6'}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{e5'}$ および $R^{e6'}$ は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(5)置換されていてもよいアミジノ基または(6)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表されるCCR拮抗作用を有する化合物またはその塩を含有することを特徴とする臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤。

【請求項2】

式：

【化9】



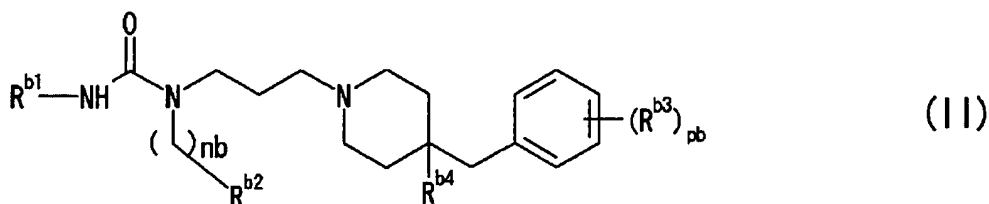
30

(式中、 $R^{a1}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 $R^{a2}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を示すか、または $R^{a1}$ と $R^{a2}$ が結合して $A^a$ と共に置換基を有していてもよい複素環基を形成してもよく、 $A^a$ はNまたは $N^+ - R^{a5}$ ・ $Y^{a-}$ ( $R^{a5}$ は炭化水素基を、 $Y^{a-}$ はカウンターアニオンを示す)を、 $R^{a3}$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $na$ は0または1を、 $R^{a4}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、 $G^{a1}$ は結合手、COまたは $SO_2$ を、 $G^{a2}$ はCO、 $SO_2$ 、 $NHCO$ 、 $CONH$ またはOCOを、 $J^a$ はメチンまたは窒素原子を、 $Q^a$ および $R^a$ はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC、-、鎖状炭化水素をそれぞれ示す。ただし、 $G^{a2}$ がOCOのとき $J^a$ はメチンであり、 $Q^a$ および $R^a$ の双方が結合手ではなく、また $G^{a1}$ が結合手のとき $Q^a$ および $R^a$ はいずれもオキソ基で置換されない。)、

式：

40

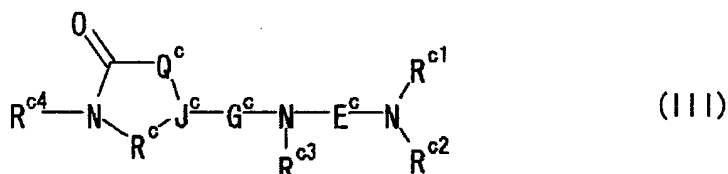
【化10】



(式中、 $R^{b1}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^{b2}$  は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^{b3}$  はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^{b4}$  は水素原子または水酸基を、 $nb$  は0または1を、 $pb$  は0または1ないし4の整数を示す。)、

式：

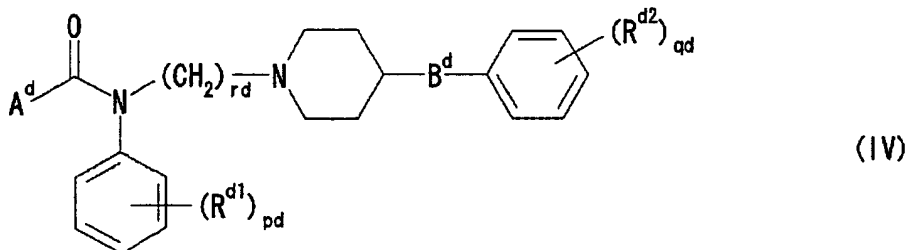
【化11】



(式中、 $R^{c1}$  は炭化水素基を、 $R^{c2}$  は炭素数2以上の炭化水素基を示し、また  $R^{c1}$  と  $R^{c2}$  が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、 $R^{c3}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^{c4}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $E^c$  はオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、 $G^c$  は  $CO$  または  $SO_2$  を、 $J^c$  は窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、 $Q^c$  および  $R^c$  はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価の  $C_{1-3}$  鎖状炭化水素基を示す。)、

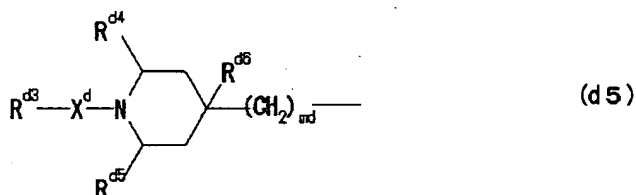
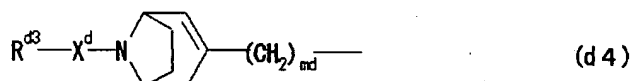
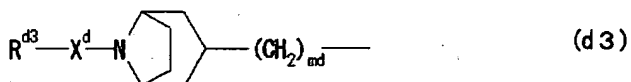
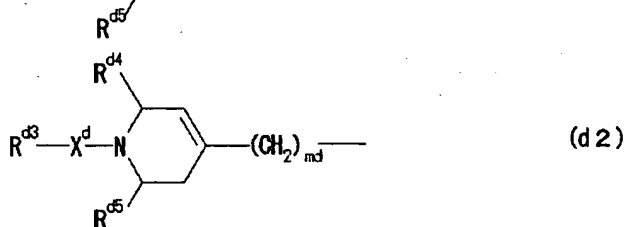
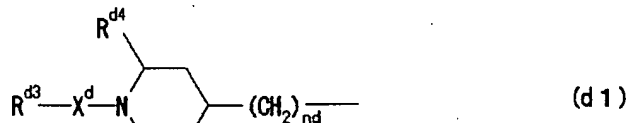
式：

【化12】

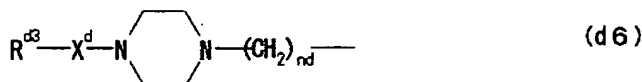
[式中、 $A^d$  は



## 【化13】



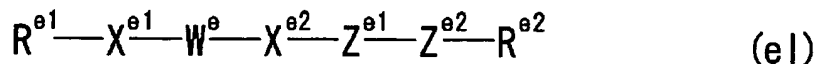
または



ただし、 $R^{d3}$  は (1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(2) 置換基を有していてもよい  $C_1 -$ 、アルコキシ基または (3) 置換基を有していてもよいアミノ基を、 $X^d$  は結合手、 $-SO_2-$  または  $-CO-$  を、 $nd$  は 1 ないし 3 の整数を、 $md$  は 0 または 1 ないし 3 の整数を、 $R^{d4}$  および  $R^{d5}$  はそれぞれ同一または異なって水素原子または  $C_1 -$ 、アルキル基を、 $R^{d6}$  はヒドロキシ基、 $C_1 -$ 、アルキル基または  $C_2 -$ 、アルケニル基をそれぞれ示す。で表される基を、 $rd$  は 2 ないし 4 の整数を、 $B^d$  は結合手、 $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^d-SO_2-$  または  $-NR^d-CO-$  (ただし、 $R^{d4}$  は水素原子、 $C_1 -$ 、アルキル基、 $C_2 -$ 、アルケニル基または  $C_3 -$ 、シクロアルキル基を示す) を、 $pd$  および  $qd$  はそれぞれ 0 または 1 ないし 4 の整数を、 $R^{d1}$  はハロゲン原子、 $C_1 -$ 、アルキル基、 $C_2 -$ 、アルケニル基、 $C_1 -$ 、アルカノイル基、 $C_1 -$ 、アルコキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミジノ基を、 $R^{d2}$  は 1) ハロゲン、2) 置換基としてハロゲンまたは  $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい  $C_1 -$ 、アルキル、3) 置換基としてハロゲンまたは  $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい  $C_1 -$ 、アルコキシ、4) ニトロ、5) シアノ、6) ヒドロキシ、7)  $C_1 -$ 、アルカノイルアミノ、8)  $SO_2NR^dR^{d'}$ 、9)  $SO_2R^dR^{d'}$ 、10)  $CONR^dR^{d'}$ 、11)  $NR^dR^{d'}$  または 12)  $NR^d-SO_2R^d$  (ただし、 $R^{d4}$  は前記と同意義であり、 $R^{d'}$  および  $R^{d''}$  は同一または異なって (1) 水素原子、(2) 置換基としてハロゲンまたは  $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい  $C_1 -$ 、アルキル基または (3) 置換基としてハロゲンまたは  $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい  $C_3 -$ 、シクロアルキル基を

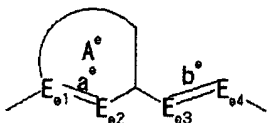
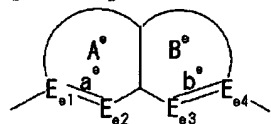
示すか、または $R^{d'}$ と $R^{d''}$ が結合して窒素原子と共に環状アミノ基を形成していてもよく、 $R^{d'}$ は $C_1 -$ 。アルキル基または $C_3 -$ 。シクロアルキル基を示す}をそれぞれ示し、 $p d$ が複数のとき個々の $R^{d'}$ は互いに同一または異なっているいてもよく、 $q d$ が複数のとき個々の $R^{d''}$ は互いに同一または異なっているいてもよい]、または式：

【化14】

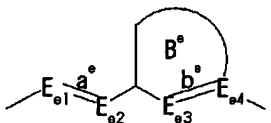


[式中、 $R^{e1}$ は置換されていてもよい5～6員環基を示し、 $X^{e1}$ は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $W^e$ は式：

【化15】

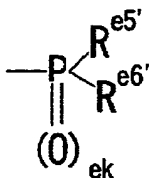


または



(式中、環 $A'$ および環 $B'$ はそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_{e1}$ および $E_{e4}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_{e2}$ および $E_{e3}$ は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、 $a'$ および $b'$ はそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表される2価の基を示し、 $X^{e2}$ は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^{e1}$ は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^{e2}$ は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $R^{e2}$ は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基、(4)式：

【化16】



(式中、 $ek$ は0または1を示し、 $ek$ が0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^{e5'}$ および $R^{e6'}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{e5'}$ および $R^{e6'}$ は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(5)置換されていてもよいアミジノ基または(6)置換されていてもよいグアニジ

ノ基を示す]で表されるCCR拮抗作用を有する化合物またはその塩を含有することを特徴とする慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤。

【請求項3】

CCR拮抗作用を有する化合物またはその塩が N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-N-[3-[4-(4-(メチルスルホニル)アミノ]フェニル|スルホニル)-1-ピペリジニル]プロピル]-4-ピペリジニルカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-N-(3-[4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-4-ピペリジニルカルボキサミド、N-(3-[4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニルカルボキサミド、1-アセチル-N-(3-[4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-ピペリジニルカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-[4-[4-(エチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニルカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-[4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニルカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-N-(3-[4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニルカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-N-(3-[4-[4-(エチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニルカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-N-(3-[4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-4-ピペリジニルカルボキサミド、N-(3-[4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニルカルボキサミド、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-[3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル]-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-[4-[4-(4-モルホリルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-[4-[4-(4-メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-N-フェニルウレア、4-[1-(3-[4-(4-クロロアニリノ)カルボニル]アニリノ]プロピル)-4-ピペリジニル]メチル]ベンズアミド、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(2-クロロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-ピロリジンカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-[4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]アセトアミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-[4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]アセトアミド、3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-[4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)ブ

ロバンアミドもしくはN-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-4-ピペリジニルカルボキサミドまたはその塩である請求項1または2記載の予防・治療剤。

【請求項4】

CCR拮抗作用を有する化合物またはその塩がヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-メチルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、7-(4-エトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、ヨウ化 N,N-ジメチル-N-[4-[[[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アンモニウム、ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、塩化 N,N-ジメチル-N-(4-((2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム、塩化 N,N-ジメチル-N-((7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-オキシシクロヘキシル)アンモニウム、塩化 N-(4-((7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N,N-ジメチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-プロポキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-(4-プロトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[4-[N-メチル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[4-(2-プロトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[4-(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[2-クロロ-4-(2-プロポキシエチル)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-(3-メチル-4-プロポキシフ

[illegible]

ル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-(3-メチルイソチアゾール-4-イル) メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-(1-エチルピラゾール-4-イル) メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-イソブチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-イソブチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 7-[4-(2-プロポキシエトキシ) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] - N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1-(チアゾール-5-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] - N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1-(1-メチルテトラゾール-5-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドもしくは7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] - N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1-(2-メチルテトラゾール-5-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドまたはその塩である請求項1または2記載の予防・治療剤。

【請求項5】

CCR拮抗作用を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤。

【請求項6】

CCR拮抗作用を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療方法。

【請求項7】

CCR拮抗作用を有する化合物の、臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療を製造するための使用。

【請求項8】

CCR拮抗作用を有する化合物の、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療を製造するための使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、CCケモカイン受容体(本明細書中、CCRと略称する場合がある)拮抗作用を有する化合物を含有してなる臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤およびこれらの予防・治療をする方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

IgA腎炎や糖尿病性腎症など、糸球体硬化を伴う腎疾患は腎不全に陥る危険性が高く、患者のQOLを低下させるだけでなく予後も悪い場合が多い。糸球体の硬化は細胞外マトリックスの過剰な沈着やメサンギウム領域の拡大によるが、それ以前にマクロファージな

10

20

30

40

50

どの炎症性細胞の浸潤により各種メディエーターやサイトカインなどが放出され組織のリモデリングが進行する。その際、いわゆるケモカインに属する分子群が各種のケモカインレセプターを介してマクロファージ等、炎症に関わる細胞を活性化させる（例えば、非特許文献1参照。）。したがって、ケモカイン拮抗化合物を投与することによりケモカインの作用を阻止すれば、マクロファージなどの炎症性細胞の糸球体硬化に及ぼす影響を抑制できると発明者らは推測する。従来、ACE阻害剤やAT1阻害薬が腎線維化抑制を狙って治療に用いられているが、病態の進行した患者には血行動態の変化が腎機能に悪影響を与える可能性があるため処方されていない。血行動態に影響のない線維化抑制薬の開発が望まれている。最近、ケモカインレセプターの一つであるCCR5遺伝子多形と2型糖尿病患者の腎障害発症率に関連があることが報告された（例えば、非特許文献2参照。）。また、実験的な糸球体腎炎モデルにおいてCCR5アンタゴニストであるAOP-RANTESが線維化を抑制する（例えば、非特許文献3参照。）。これらのことから、ケモカイン受容体をブロックすれば腎障害を抑制できると発明者は推測する。しかしながら、低分子のケモカイン拮抗化合物が糸球体腎炎などの腎障害を抑制するという報告はなされていない。

脳梗塞に代表される虚血性脳血管障害は、脳血管の狭窄、閉塞あるいは灌流圧の低下による脳血流低下が原因で生じる脳組織傷害および脳機能障害で、超急性期には脳血流低下による脳エネルギー代謝障害、細胞膜脱分極によるグルタミン酸の異常遊離、細胞内カルシウム上昇による各種酵素（プロテアーゼ、リパーゼほか）の活性化、各種活性酸素の上昇などがそこに関与すると考えられている。その治療薬としては、詰った血栓を溶解することを目的とした血栓溶解薬（tPA）、また血栓の拡大・再発の予防を目的とした抗血小板薬および抗凝固薬が使われている。しかし、いずれも効果が明確でなかったり、また時間的治療域の制限で適用対象となる患者が極端に少なかったり、期待された効果は認められていない。

また、傷害カスケードの遮断による脳組織保護を目標に、グルタミン酸拮抗薬、カルシウム拮抗薬、酸化薬など様々な作用機序の薬剤が脳梗塞急性期治療薬として開発されたが、未だ臨床試験で有効性が確認されたものはない。そのため、有効な脳保護薬が切望されている。時間的治療域の観点から、一次脳組織傷害により惹起され、組織傷害の拡大に関わると考えられる炎症反応をターゲットとした脳保護薬の可能性が示唆されている（例えば、非特許文献4参照。）。

脳虚血により、病巣部において各種炎症性サイトカインの上昇が確認されている（例えば、非特許文献5および非特許文献6参照。）。それらは、脳組織傷害の拡大、進行に作用すると考えられており、それらサイトカインが作用する受容体（CCR、CXCR、CR、CX3CR）の拮抗薬は、脳梗塞に代表される虚血性脳傷害の拡大を抑制することが期待される（例えば、非特許文献7参照。）。また、同様の脳組織障害の拡大は、その他の脳血管障害（脳出血、くも膜下出血など）、頭部外傷、さらに脳内の炎症反応が病巣の進行に関わると考えられるアルツハイマー病、多発性硬化症（MS）、AIDS脳症などにも見られ、それらの中樞神経変性疾患の進行、拡大にも有効と考えられる。これらのことから、ケモカイン受容体をブロックすればこれら脳血管障害、頭部外傷を抑制できると発明者は推測する。しかしながらCCR拮抗作用を有する化合物がこれらの脳血管障害、頭部外傷の治療に有効であることは確認されていない。

変形性関節症（osteoarthritis）は関節軟骨の変性を基盤とした慢性の進行性疾患である。変形性関節症では、加齢、過度の力学的負荷や炎症により軟骨基質が破壊され、軟骨特有の柔軟性ならびに弾力性が消失して関節機能に障害をきたす。変形性関節症を治療するには、軟骨破壊を阻止する、あるいは遅らせることが重要である。しかし、現在変形性関節症に対して臨床で使用されている薬剤は、鎮痛抗炎症薬（ステロイド薬、nonsteroidal antiinflammatory drugs）や関節軟骨保護薬（ヒアルロン酸製剤）のような対症療法薬だけである。したがって、関節軟骨の構造的な変性を改善するような薬剤が治療薬として望まれている。軟骨破壊は、軟骨基質のプロテオグリカンおよびII型コラーゲンの分解によって引き起こされる。軟骨破壊

に関わる細胞は、関節を構成している軟骨細胞や滑膜細胞である。インターロイキン-1 (IL-1) のような炎症性サイトカインの刺激により細胞のアグリカナゼやマトリックスメタロプロテアーゼの産生が高まり、これらの酵素が直接、軟骨基質を分解する。この一連のプロセスの中に軟骨破壊抑制薬のターゲットがあると考えられる。

変形性関節症およびケモカインとの関連については、変形性関節症患者由来の軟骨細胞および滑膜細胞において種々のケモカインの産生がみられ、炎症性サイトカインの刺激により強力に促進される事実が報告されている (例えば、非特許文献 8 および非特許文献 9 参照。)。実際に、変形性関節症患者の関節液中では、高いレベルのケモカインが検出される (例えば、非特許文献 10 参照。)。さらに最近、軟骨細胞および滑膜細胞にもケモカインレセプターが存在し、特定のケモカインがこのレセプターを介してサイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼの産生を促し、軟骨破壊を誘導する事実が明らかにされ (例えば、非特許文献 11 および非特許文献 12 参照。)、変形性関節症病態の進展にケモカインが密接に関与することが示唆されている。したがって、ケモカイン拮抗化合物を投与することにより軟骨細胞や滑膜細胞へのケモカインの結合を阻止すれば、変形性関節症の軟骨破壊を抑制できると発明者は推測する。しかしながら、低分子量のケモカイン拮抗化合物が変形性関節症の軟骨破壊を抑制するという報告は未だなされていない。

慢性関節リウマチでは、初期に関節滑膜微小血管からの炎症性細胞浸潤が起こり、炎症の慢性化、滑膜細胞の肥厚化へと進行する。この関節内細胞浸潤には種々のケモカインが関与する。慢性関節リウマチでは IL-8、GRO などの CXC ケモカインや RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、MCP-1 などの CC ケモカインの発現が亢進している。これらは浸潤細胞や異常増殖した滑膜細胞により産生されている。同様に慢性関節リウマチで産生が亢進している TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインはこれら細胞からのケモカインの産生を強く誘導する。ケモカインは関節内に多数浸潤したそれぞれの受容体を有する細胞に作用して、悪循環的に更なる炎症性細胞浸潤を亢進させる。従来、このような浸潤細胞の増殖や滑膜細胞の異常増殖を抑えるためにメソトレキセート等の化合物が使われ、またケモカインの発現亢進を抑えることも目的として生物製剤による抗 TNF- $\alpha$  療法等が行われているが、前者は強い副作用、後者は高い薬剤費という問題を抱えており、より安定供給可能な副作用の弱い薬剤が望まれている。

最近、慢性関節リウマチの動物モデルにおいてケモカイン抗体 (例えば、非特許文献 13 参照。 ) またはケモカインアナログ (例えば、非特許文献 14 参照。 ) の投与により関節炎が抑制されることが報告されている。また、ケモカインレセプターの一つである CCR5 遺伝子の 32 塩基対が欠落し免疫細胞で CCR5 を発現していない白人 (CCR5 $\Delta$ 32) の慢性関節リウマチ罹患率が wild type CCR5 遺伝子を保持する者より有意に低いことが報告され (例えば、非特許文献 15 参照。 )、慢性関節リウマチにケモカインが深く関与することが示唆されている。これらのことからケモカイン受容体をブロックすれば慢性関節リウマチを抑制できると発明者は推察する。しかしながら、ケモカイン拮抗化合物が慢性関節リウマチを抑制するという報告はなされていない。

アテローム性動脈硬化症は心血管イベント発症の重要なリスクファクターであるため、アテローム性動脈硬化症の発症を抑制することは心血管イベントの抑制に重要と考えられている。これまで、スタチンなどの高脂血症治療薬が動脈硬化を改善し、心血管イベント発症率を改善することが報告されているがその有効率は約 30% であり (例えば、非特許文献 16 参照。 )、他の作用機序を有する薬剤が望まれている。

単球の血管壁への浸潤と活性化はアテローム性動脈硬化の初期段階であり、単球は更にラブチャーを引き起こしやすい不安定プラークの主要構成成分である (例えば、非特許文献 17 および非特許文献 18 参照。 )。MCP-1 は CC ケモカインファミリーの一種であり、CCR2 受容体を介して強力な化学走化性を示す (例えば、非特許文献 19 参照。 )。ApoE および CCR2 のダブルノックアウトマウスでは ApoE ノックアウトマウスに比べて動脈硬化の発症が抑制されることが報告されている (例えば、非特許文献 20 参照。 )。これらのことから CCR2 等のサイトカイン受容体をブロックすれば動脈硬化を抑制できると発明者は推察する。しかしながら、ケモカイン受容体拮抗作用を有する化合



物の投与により動脈硬化の予防・治療を確認した例は報告されていない。

移植組織片拒絶反応は、体液性抗体やマクロファージによる移植臓器障害が関与するが、一般的には移植片細胞に発現している組織適合抗原を非自己と認識して増殖する宿主由来の活性化T細胞が移植片に浸潤・集積して攻撃することが主因となる。T細胞の移植部位への浸潤は移植部位で産生される複数のケモカインがT細胞表面のケモカインレセプターに結合することにより誘導される。したがって、ケモカイン拮抗化合物を投与することによりT細胞へのケモカインの結合を阻止すれば、移植片へのT細胞の浸潤を阻害することにより拒絶反応を抑制できると発明者は推測する。従来、拒絶反応を抑制する薬としてはT細胞の活性化を阻止するサイクロスポリンやタクロリムスが臨床で広範に使用されているが、臓器生着率が低いことや強い副作用が問題であり、より高い生着率が期待でき、かつ、副作用が弱い薬剤が望まれている。 10

最近、特定のケモカインレセプターをノックアウトしたマウスを用いた臓器移植モデルで移植臓器が長期間生着すること（例えば、非特許文献21参照。）およびケモカイン抗体（例えば、非特許文献21参照。）またはケモカインアナログ（例えば、非特許文献22参照。）を投与した動物モデルで拒絶反応が抑制されることが報告されている。また、ケモカインレセプターの一つであるCCR5遺伝子の32塩基対が欠落し免疫細胞でCCR5を発現していない白人（CCR5 $\Delta$ 32）の腎移植者の生着率がwild type CCR5遺伝子を保持する移植者より有意に高いことが報告され（例えば、非特許文献23参照。）、拒絶反応にケモカインが深く関与することが示唆されている。しかしながら、ケモカイン拮抗化合物が移植片拒絶反応を抑制するという報告はなされていない。 20

ケモカインファミリーに属するMCP-1、MIP-1、RANTESなどは急性心筋梗塞患者で血中濃度が上昇し、病態の重篤度と相関している事が知られており、急性心筋梗塞の発症・進展に深く関与していると考えられる。またケモカイン受容体に属するCCR1、CCR2等は末期不全心で発現上昇が認められており、CCR5は冠動脈のアテローム性動脈硬化巣で発現していることが確認されていることから、これらケモカイン受容体と心不全や冠動脈疾患との関連が考えられる。これらのことから、ケモカイン受容体をブロックすれば急性心筋梗塞の発症・進展を抑制できると発明者は推測する。しかしながらケモカイン受容体拮抗剤がかかる循環器系疾患の予防・治療に有効であるとの報告はない。

CCR拮抗作用、特にCCR5拮抗作用を有する化合物として、種々のベンゾアゼピン系化合物（例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、および特許文献5参照。）および種々のピペリジン系化合物（例えば、特許文献6、特許文献7、および特許文献8参照。）知られている。しかしながら、これらの化合物は、いずれも主としてHIV感染症の治療剤として記載されており、臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療や慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療については全く記載されていない。 30

また、特定の化学構造を有するケモカイン受容体拮抗作用を有する化合物が、炎症、免疫不全、喘息、アレルギー性疾患に対して有効であること（例えば、特許文献9参照）、免疫不全に有効であること（例えば、特許文献10参照）、心不全、炎症、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、結膜炎、アテローム性動脈硬化、リウマチ性関節炎に有効であること（例えば、特許文献11、12参照）、組織片移植拒絶、炎症性腸疾患、リウマチ性関節炎、多発性硬化症に有効であること（例えば、特許文献13、14参照）、エイズ、炎症、免疫調整不全、喘息、アレルギー性リウマチ、皮膚炎、結膜炎、動脈硬化症、リウマチ性関節炎に有効であること（例えば、特許文献15、16、17、18参照）、エイズ、慢性関節リウマチ、腎炎、臓器移植後の拒絶反応、移植片対宿主病、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、サルコイドーシス、線維症、粥状動脈硬化症、乾癬炎症性腸疾患に有効であること（例えば、特許文献19参照）、喘息、アトピー性皮膚炎、リウマチ性関節炎、サルコイドーシス、多発性肺線維症、動脈硬化症、乾癬、多発性硬化症、組織移植後の拒絶反応、炎症性腸疾患に有効であること（例えば、特許文献20参照） 50

）が知られている。しかしながら、これらは特定の化学構造を有する化合物について知られているに過ぎない。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては次のものがある。

【0003】

【非特許文献1】

J Am Soc Nephrol, 2000, Vol. 11, 152

【非特許文献2】

Diabetes, 2002, Vol. 51, p. 238

【非特許文献3】

Kidney Int, 1999, Vol. 56, p. 2107

10

【非特許文献4】

J Cereb Blood Flow Metab. 21, 683-689 (2001)

【非特許文献5】

J Neuroimmunol. 56, 127-134 (1995)

【非特許文献6】

Neurosci Lett. 227, 173-176 (1997)

【非特許文献7】

J Cereb Blood Flow Metab. 21, 1430-1435 (2001)

20

【非特許文献8】

J Rheumatol, 1999, Vol. 26, p. 1992

【非特許文献9】

J Immunol, 1994, Vol. 152, p. 2060

【非特許文献10】

Clin Immunol Immunopathol, 1995, Vol. 77, p. 307

【非特許文献11】

Arthritis Rheum, 2001, Vol. 44, p. 1633

【非特許文献12】

30

J Immunol, 2001, Vol. 167, p. 5381

【非特許文献13】

J. Clin. Invest. 1998, Vol 101, p. 2910

【非特許文献14】

Immunol. Lett., 1997, Vol 57, p. 117

【非特許文献15】

Arthritis Rheum., 1999, Vol. 42, p. 989

【非特許文献16】

Lancet, 1994, vol. 344, p1383

【非特許文献17】

40

N Eng J Med, 1999, Vol. 340, p115

【非特許文献18】

Circulation, 1998, vol. 97, p75

【非特許文献19】

Blood, 1997, vol. 90, p909

【非特許文献20】

Nature, 1998, vol. 394, p894

【非特許文献21】

Transplantation, 2001, Vol. 72, p. 1195

【非特許文献22】

50

FASEB, 1999, Vol 13, p. 1371

【非特許文献23】

Lancet, 2001, Vol. 357, p. 1758

【特許文献1】

国際公開第99/32100号パンフレット

【特許文献2】

国際公開第00/10965号パンフレット

【特許文献3】

国際公開第00/37455号パンフレット

【特許文献4】

10

国際公開第00/68203号パンフレット

【特許文献5】

国際公開第00/76993号パンフレット

【特許文献6】

国際公開第00/66551号パンフレット

【特許文献7】

国際公開第01/25200号パンフレット

【特許文献8】

国際公開第01/25199号パンフレット

【特許文献9】

20

国際公開第98/27815号パンフレット

【特許文献10】

国際公開第00/56729号パンフレット

【特許文献11】

国際公開第00/59497号パンフレット

【特許文献12】

国際公開第00/59498号パンフレット

【特許文献13】

国際公開第00/66558号パンフレット

【特許文献14】

30

国際公開第00/66559号パンフレット

【特許文献15】

国際公開第00/76511号パンフレット

【特許文献16】

国際公開第00/76512号パンフレット

【特許文献17】

国際公開第00/76514号パンフレット

【特許文献18】

国際公開第00/76973号パンフレット

【特許文献19】

40

国際公開第01/42208号パンフレット

【特許文献20】

国際公開第01/64213号パンフレット

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、CCR拮抗作用を有する化合物につき種々検討した結果、CCR拮抗作用を有する特定の化合物が臓器移植時における移植片対宿主病および／または拒絶反応の予防・治療剤に有効であること、また慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療に有効であることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明はこれらの疾患の予防・治療剤を提供するも

50

のである。

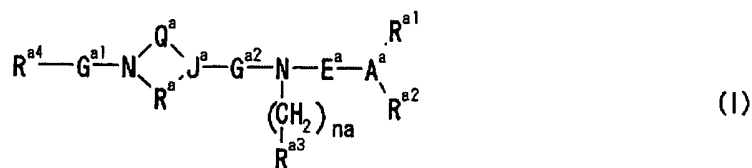
【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は、

(1) 式：

【化17】



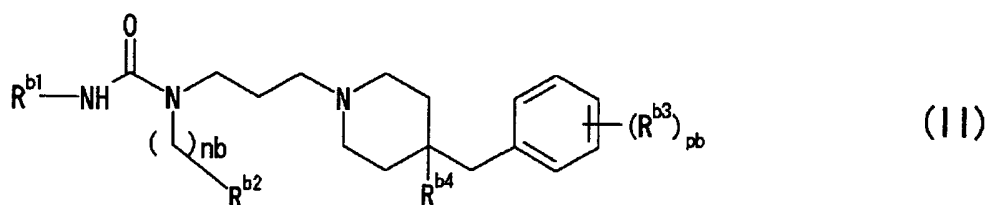
10

(式中、 $R^{a1}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 $R^{a2}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を示すか、または $R^{a1}$  と $R^{a2}$  が結合して $A^a$  と共に置換基を有していてもよい複素環基を形成してもよく、 $A^a$  は $N$ または $N^+-R^{a5} \cdot Y^{a-}$  ( $R^{a5}$  は炭化水素基を、 $Y^{a-}$  はカウンターアニオンを示す) を、 $R^{a3}$  は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $na$  は0または1を、 $R^{a4}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基 $E$ はオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、 $G^{a1}$  は結合手、 $CO$ または $SO_2$ を、 $G^{a2}$  は $CO$ 、 $SO_2$ 、 $NHCO$ 、 $CONH$ または $OCO$ を、 $J^a$  はメチンまたは窒素原子を、 $Q^a$  および $R^a$  はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価の $C_1-$ 、鎖状炭化水素をそれぞれ示す。ただし、 $G^{a2}$  が $OCO$ のとき $J^a$  はメチンであり、 $Q^a$  および $R^a$  の双方が結合手ではなく、また $G^{a1}$  が結合手のとき $Q^a$  および $R^a$  はいずれもオキシ基で置換されない。)、

20

式：

【化18】



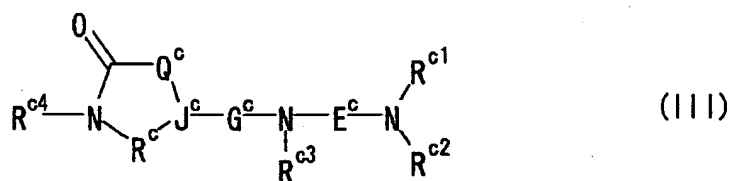
30

(式中、 $R^{b1}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^{b2}$  は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^{b3}$  はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい $C_1-4$  アルキル基、置換基を有していてもよい $C_1-4$  アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^{b4}$  は水素原子または水酸基を、 $nb$  は0または1を、 $pb$  は0または1ないし4の整数を示す。)、

40

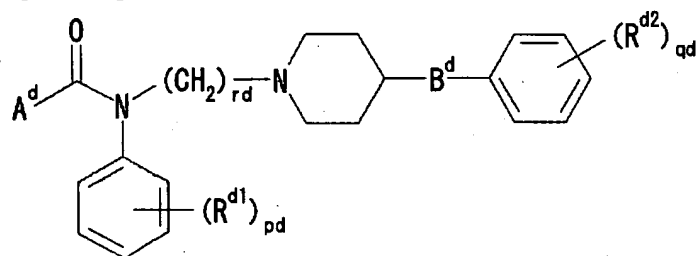
式：

【化19】

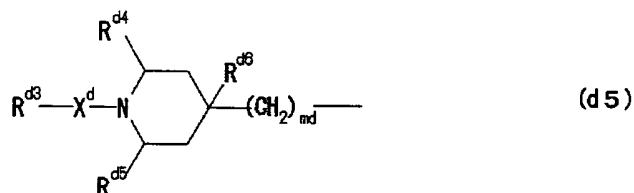
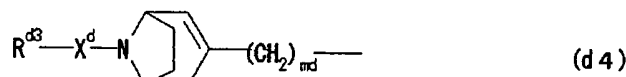
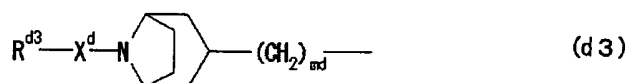
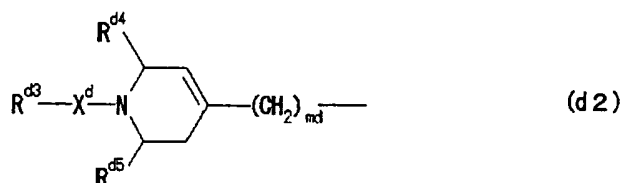
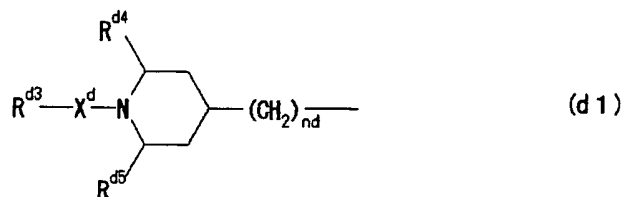


(式中、 $R^{c1}$  は炭化水素基を、 $R^{c2}$  は炭素数2以上の炭化水素基を示し、また $R^{c1}$  と $R^{c2}$  が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、 $R^{c3}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^{c4}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $E^c$  はオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、 $G^c$  はCOまたは $SO_2$ を、 $J^c$  は窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、 $Q^c$  および $R^c$  はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価の $C_{1-3}$  鎖状炭化水素基を示す。)、  
式：

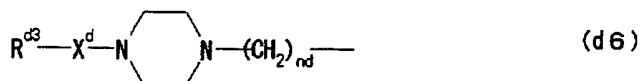
【化20】



[式中、 $A^d$  は  
【化21】



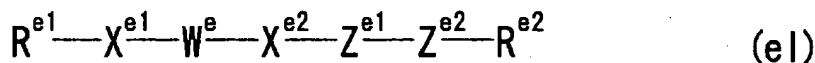
または



ただし、 $R^{d^3}$  は (1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(2) 置換基を有していてもよい  $C_1 -$ 、アルコキシ基または (3) 置換基を有していてもよいアミノ基を、 $X^d$  は結合手、 $-SO_2 -$  または  $-CO -$  を、 $nd$  は 1 ないし 3 の整数を、 $md$  は 0 または 1 ないし 3 の整数を、 $R^{d^4}$  および  $R^{d^5}$  はそれぞれ同一または異なって水素原子または  $C_1 -$ 、アルキル基を、 $R^{d^6}$  はヒドロキシ基、 $C_1 -$ 、アルキル基または  $C_2 -$ 、アルケニル基をそれぞれ示す  $\}$  で表される基を、 $rd$  は 2 ないし 4 の整数を、 $B^d$  は結合手、 $-CH_2 -$ 、 $-SO_2 -$ 、 $-SO -$ 、 $-S -$ 、 $-O -$ 、 $-CO -$ 、 $-NR^{d^1} - SO_2 -$  または  $-NR^{d^1} - CO -$  (ただし、 $R^{d^1}$  は水素原子、 $C_1 -$ 、アルキル基、 $C_2 -$ 、アルケニル基または  $C_3 -$ 、シクロアルキル基を示す) を、 $pd$  および  $qd$  はそれぞれ 0 または 1 ないし 4 の整数を、 $R^{d^7}$  はハロゲン原子、 $C_1 -$ 、アルキル基、 $C_2 -$ 、アルケニル基、 $C_3 -$ 、アルカノイル基、 $C_1 -$ 、アルコキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミジノ基を、 $R^{d^2}$  は 1) ハロゲン、2) 置換基としてハロゲンまたは  $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい  $C_1 -$ 、アルキル、3) 置換基としてハロゲンまたは  $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい  $C_1 -$ 、アルコキシ、4) ニトロ、5) シアノ、6) ヒドロキシ、7)  $C_1 -$ 、アルカノイルアミノ、8)  $SO_2 NR^{d^b} R^{d^c}$ 、9)  $SO_2 R^{d^d}$ 、10)  $CONR^{d^b} R^{d^c}$ 、11)  $NR^{d^b} R^{d^c}$  または 12)  $NR^{d^a} - SO_2 R^{d^d}$   $\}$  ただし、 $R^{d^a}$  は前記と同意義であり、 $R^{d^b}$  および  $R^{d^c}$  は同一または異なって (1) 水素原子、(2) 置換基としてハロゲンまたは  $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい  $C_1 -$ 、アルキル基または (3) 置換基としてハロゲンまたは  $C_1 -$ 、アルコキシを有していてもよい  $C_3 -$ 、シクロアルキル基を示すか、または  $R^{d^b}$  と  $R^{d^c}$  が結合して窒素原子と共に環状アミノ基を形成していても

よく、 $R^{d1}$  は  $C_{1-}$ 、アルキル基または  $C_{3-}$ 、シクロアルキル基を示す} をそれぞれ示し、 $p d$  が複数のとき個々の  $R^{d1}$  は互いに同一または異なっているとしてもよく、 $q d$  が複数のとき個々の  $R^{d2}$  は互いに同一または異なっているとしてもよい]、または式：

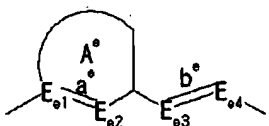
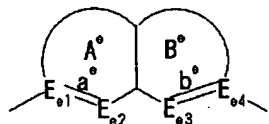
【化22】



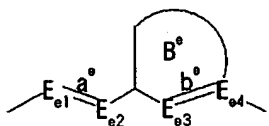
[式中、 $R^{e1}$  は置換されていてもよい5～6員環基を示し、 $X^{e1}$  は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $W^e$  は式：

10

【化23】



または

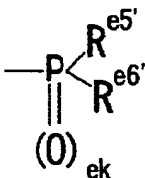


20

(式中、環  $A^\circ$  および環  $B^\circ$  はそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_{\circ 1}$  および  $E_{\circ 4}$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_{\circ 2}$  および  $E_{\circ 3}$  は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、 $a^\circ$  および  $b^\circ$  はそれぞれ単結合または二重結合であることを示す) で表される2価の基を示し、 $X^{e2}$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^{e1}$  は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^{e2}$  は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $R^{e2}$  は (1) 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 硫黄原子を介して結合する基、(4) 式：

30

【化24】



40

(式中、 $ek$  は0または1を示し、 $ek$  が0の時、リン原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^{e5}$  および  $R^{e6}$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{e5}$  および  $R^{e6}$  は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基、(5) 置換されていてもよいアミジノ基または (6) 置換されていてもよいグアニジノ基を示す] で表されるCCR拮抗作用を有する化合物またはその塩を含有することを特

50

徴とする臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および／または拒絶反応の予防・治療剤、

(2) 式 (I)、(II)、(III)、(IV) または (e I) で表されるCCR拮抗作用を有する化合物またはその塩を含有することを特徴とする慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤、

(3) CCR拮抗作用を有する化合物またはその塩が N-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-N-[3-[4-(4-(メチルスルホニル)アミノ)フェニル]スルホニル]-1-ピペリジニル]プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-{4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、1-アセチル-N-(3-{4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(エチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(エチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-{4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-[3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル]-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(4-モルホリニルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(4-メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-N-フェニルウレア、4-{[1-(3-{[4-(4-クロロアニリノ)カルボニル]アニリノ}プロピル)-4-ピペリジニル]メチル}ベンズアミド、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(2-クロロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-ピロリジンカルボキサミド、N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]アセトアミド、N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]アセト



アミド、3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)プロパンアミドもしくはN-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-4-ピペリジンカルボキサミドまたはその塩である上記(1)または(2)記載の予防・治療剤、

【0006】

(4) CCR拮抗作用を有する化合物またはその塩がヨウ化 N-メチル-N-[4-[  
 [2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-  
 イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、ヨウ化 N-メチル-N-[  
 4-[  
 [7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-  
 イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、N-[4-[N-メチル-N-  
 (テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェ- 10  
 ニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、N-[4-[  
 N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(  
 4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサ-  
 ミド、7-(4-エトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピ-  
 ラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-  
 4-カルボキサミド、ヨウ化 N, N-ジメチル-N-[4-[  
 [2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル] 20  
 アミノ]ベンジル]-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アンモニウム、ヨウ化 N-  
 メチル-N-[4-[  
 [7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-  
 2-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、塩化 N, N-ジメチル-  
 N-(4-((2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘ-  
 プテン-8-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル]-N-(4-テトラヒドロピラ-  
 ニル)アンモニウム、塩化 N, N-ジメチル-N-((7-(4-メチルフェニル)-  
 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル]-  
 N-(4-オキソシクロヘキシル)アンモニウム、塩化 N-(4-((7-(4-  
 エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニ- 30  
 ル)アミノ)ベンジル]-N, N-ジメチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモ-  
 ニウム、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]  
 ]フェニル]-7-(4-プロポキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-  
 1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-(4-ブトキシフェニル)-N-[4-  
 -[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-1  
 , 1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[  
 4-[N-メチル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニル]-N-[4-[  
 N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,  
 1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[4-  
 -(2-エトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒド- 40  
 ロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒド-  
 ロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N-メチル-N-(テト-  
 ラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシ  
 エトキシ)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-  
 カルボキサミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-  
 メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-  
 ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[4-  
 -(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-N-[4-[N-メチル-N-  
 (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-  
 ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[2-ク- 50  
 ロロ-4-(2-プロポキシエチル)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テ

トラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -1, 1-ジオキソ-2, 3-  
 ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-(3-メチル-4-プロボ  
 キシフェニル)-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) ア  
 ミノ] メチル] フェニル] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン  
 -4-カルボキサミド、7-(3, 4-ジプロボキシフェニル)-N-(4-(N-メ  
 チル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) メチル) フェニル] -1  
 , 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[  
 4-(2-エトキシエトキシ) フェニル] -1-エチル-N-[4-[ [N-メチル-N  
 -(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-  
 1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-エチル-7-[4-(2-プロボキシ  
 エトキシ) フェニル] -N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)  
 アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボ  
 ン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-エチル-N-[4-  
 [ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -  
 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-エト  
 キシエトキシ) フェニル] -1-ホルミル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒ  
 ドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾア  
 ゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ホルミル-7-[4-(2-プロボキシエトキシ)  
 フェニル] -N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ  
 ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド  
 、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-ホルミル-N-[4-[ [N-  
 メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-  
 ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエト  
 キシ) フェニル] -N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)  
 アミノ] メチル] フェニル] -1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-  
 4-カルボン酸アミド、N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)  
 アミノ] メチル] フェニル] -7-[4-(2-プロボキシエトキシ) フェニル] -  
 1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ベ  
 ンジル-7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -N-[4-[ [N-メチル-N  
 -(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ  
 -1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フ  
 ェニル] -1-シクロプロピルメチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ  
 ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピ  
 ン-4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -N-[4-  
 -[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]  
 -1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-  
 [4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-(3, 4-メチレンジオキシ) フェニ  
 ル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル  
 ] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-[  
 4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-(2-メチルオキサゾール-5-イル)  
 -N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル]  
 フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-アリ  
 ル-7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -N-[4-[ [N-メチル-N  
 -(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1  
 -ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニ  
 ル] -N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチ  
 ル] フェニル] -1-(3-チエニル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン  
 -4-カルボン酸アミド、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -N-[4-  
 [ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -  
 1-(チアゾール-2-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カ

10

20

30

40

50

ルボン酸アミド、7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- (1-メチルピ  
 ラゾール-4-イル) メチル-N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-  
 4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-  
 カルボン酸アミド、7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- (3-メチル  
 イソチアゾール-4-イル) メチル-N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピ  
 ラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン  
 -4-カルボン酸アミド、7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- (1-  
 エチルピラゾール-4-イル) メチル-N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロ  
 ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピ  
 ン-4-カルボン酸アミド、7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-イソ 10  
 プチル-N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メ  
 チル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1  
 -イソプチル-N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-5-イル) アミ  
 ノ] メチル] フェニル] -7- [4- (2-プロポキシエトキシ) フェニル] -2, 3-  
 ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7- [4- (2-ブトキシエト  
 キシ) フェニル] -N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル)  
 アミノ] メチル] フェニル] -1- (チアゾール-5-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ  
 -1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フ  
 ェニル] -N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] 20  
 メチル] フェニル] -1- (1-メチルテトラゾール-5-イル) メチル-2, 3-ジヒ  
 ドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドもしくは7- [4- (2-ブトキシエ  
 トキシ) フェニル] -N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル  
 ) アミノ] メチル] フェニル] -1- (2-メチルテトラゾール-5-イル) メチル-2  
 , 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドまたはその塩である上記 (

1) または (2) 記載の予防・治療剤、  
 【0007】

(5) CCR拮抗作用を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする臓  
 器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤、

(6) CCR拮抗作用を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする慢  
 性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性 30  
 腎炎、動脈硬化の予防・治療方法、

(7) CCR拮抗作用を有する化合物の、臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病  
 および/または拒絶反応の予防・治療を製造するための使用、

(8) CCR拮抗作用を有する化合物の、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー  
 性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療を製造するた  
 めの使用、

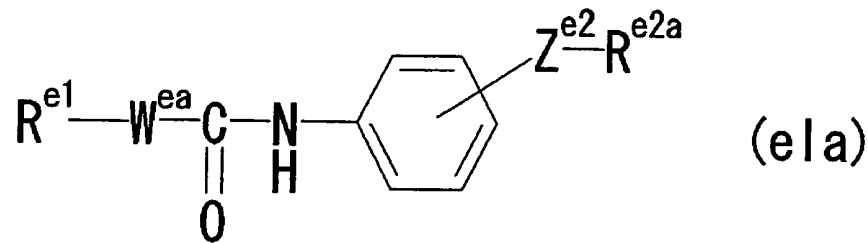
などに関する。

【0008】

上記式 (e1) で表される化合物またはその塩としては、より具体的にはつぎの化合物群  
 が挙げられる。

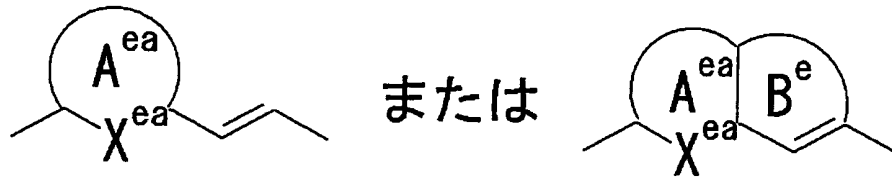
1) 式:

【化25】



【式中、 $R^{e1}$  は置換されていてもよい5～6員環を示し、 $W^{ea}$  は式：

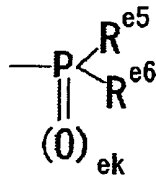
10



(式中、環 $A^{ea}$  は置換されていてもよい5～6員芳香環を示し、 $X^{ea}$  は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子を示し、環 $B^e$  は置換されていてもよい5～7員環を示す) で表される二価の基を示し、 $Z^{e2}$  は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4である二価の基を示し、 $R^{e2a}$  は(1) 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 硫黄原子を介して結合する基または(4) 式：

20

【化27】

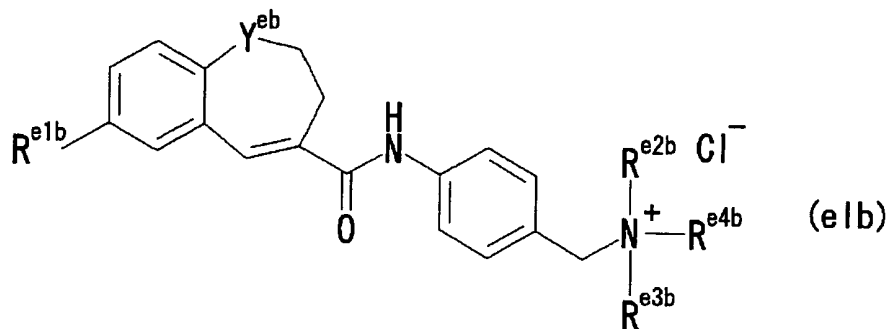


30

(式中、 $e_k$  は0または1を示し、 $e_k$  が0の時、リン原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^{e5}$  および $R^{e6}$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{e5}$  および $R^{e6}$  は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基を示す] で表される化合物またはその塩である上記(1)記載の予防・治療剤、

2) 式：

【化28】



40

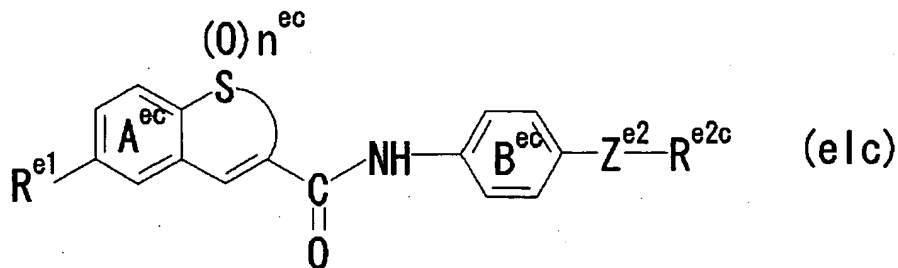
50

【式中、 $R^{e1b}$  は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいチエニル基を示し、 $Y^{eb}$  は  $-CH_2-$ 、 $-O-$  または  $-S-$  を示し、 $R^{e2b}$ 、 $R^{e3b}$  および  $R^{e4b}$  はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す】で表される化合物またはその塩である上記 (1) 記載の予防・治療剤、

【0009】

3) 化合物が式：

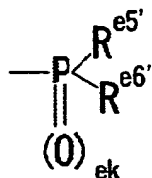
【化29】



10

【式中、 $R^{e1}$  は置換されていてもよい5～6員環を示し、環  $A^{ec}$  は置換されていてもよい6～7員環を示し、環  $B^{ec}$  は置換されていてもベンゼン環を示し、 $n^{ec}$  は1または2を示し、 $Z^{e2}$  は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4である二価の基を示し、 $R^{e2c}$  は (1) 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 硫黄原子を介して結合する基または (4) 式：

【化30】

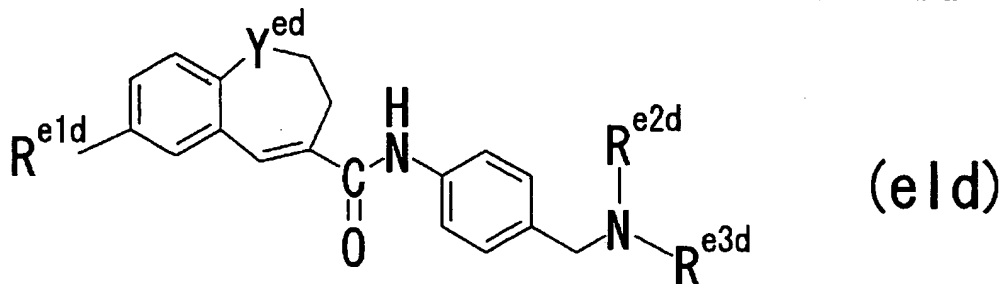


30

(式中、 $e_k$  は0または1を示し、 $e_k$  が0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^{e5'}$  および  $R^{e6'}$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{e5'}$  および  $R^{e6'}$  は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基を示す】で表される化合物またはその塩である上記 (1) 記載の予防・治療剤、

4) 式：

【化31】



40

【式中、 $R^{e1d}$  は式  $R^{e4d} - Z^{e1d} - X^{e4d} - Z^{e2d} -$  (式中、 $R^{e4d}$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $X^{e4d}$  は置換されていてもよいアルキ

50

レン鎖を示し、 $Z^{*1d}$  および  $Z^{*2d}$  はそれぞれヘテロ原子を示す。) で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香環を示し、 $R^{*d}$  で示される基は5～6員芳香環と結合して環を形成していてもよく、 $Y^{*d}$  は置換されていてもよいイミノ基を示し、 $R^{*2d}$  および  $R^{*3d}$  はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す] で表される化合物またはその塩。

#### 【0010】

式(I)中、 $R^{*1}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリアル基等が挙げられる。好ましくは脂肪族鎖式炭化水素基または脂環式炭化水素基である。

該脂肪族鎖式炭化水素基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。好ましくはアルキル基である。該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、3, 3-ジメチルプロピル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルプロピル、*n*-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、*n*-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等の $C_{1-10}$ 。アルキル基(好ましくは $C_{1-10}$ 。アルキル等)等が挙げられる。該アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロベニル、2-メチルアリル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-10}$ 。アルケニル基等が挙げられる。該アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-10}$ 。アルキニル基が挙げられる。

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。好ましくはシクロアルキル基である。該シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_3-10$ 。シクロアルキル(好ましくは $C_3-10$ 。シクロアルキル等)等、また1-インダニル、2-インダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_3-10$ 。シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルカンジエニル基としては、例えば2, 4-シクロペンタンジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサンジエン-1-イル等の $C_4-10$ 。シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。

#### 【0011】

該アリアル基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-インダニル、5-インダニル等の $C_6-14$ 。アリアル基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

$R^{*1}$  で示される「置換基を有していてもよい非芳香族複素環基」における「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員(好ましくは5～6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)などが挙げられる。

$R^{*1}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい非芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、シアノ基、ニトロ基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアリールスルフィニル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基としては、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基、例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1, 1-ジフルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、3, 3-ジフルオロプロポキシ、2, 2, 3, 3-3-ペンタフルオロプロポキシなどのハロゲン置換 $C_{1-6}$ アルコキシ基等）、置換基を有していてもよいアリールオキシ（例えば、フェノキシ、4-フルオロフェノキシ、2-カルバモイルフェノキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等無置換の $C_{1-6}$ アルキル基、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、3, 3-ジフルオロプロピル、2, 2, 3, 3-3-ペンタフルオロプロピルなどのハロゲン置換 $C_{1-6}$ アルキル基、等）、 $C_{3-10}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）、アミノ基、モノ置換アミノ（例えばカルバモイルアミノ、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）、ジ置換アミノ（例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ、ジ（メチルスルホニル）アミノなど）、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基（例えば、ブチルカルバモイルなど）、ホルミル、 $C_{2-6}$ アルカノイル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどの $C_{2-6}$ アルカノイルなど）、 $C_{6-14}$ アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）、 $C_{6-14}$ アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル、ナフトイルなど）、 $C_{7-13}$ アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニル、ナフチルメチルカルボニルなど）、水酸基、アルカノイルオキシ（例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなどの $C_{2-6}$ アルカノイルオキシ）、 $C_{7-13}$ アラルキルカルボニルオキシ（例、ベンジルカルボニルオキシなど）、ニトロ基、置換されていてもよいスルファモイル基（無置換のスルファモイル基の他例えばN-メチルスルファモイル等）、置換されていてもよいアリールチオ基（例えばフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ等）、 $-N=N-$ フェニル、シアノ基、アミジノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基（遊離のカルボキシル基の他、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $t$ -ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル等）、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、置換基を有していてもよい複素環基（例えばピリジル、チエニル、テトラゾリル、モルホリニル、オキサゾリルなどの他、下記 $R^{*2}$ で示される置換基を有していてもよい複素環基として述べたもの）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

## 【0012】

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_3 -$ 、シクロアルキル基等が挙げられる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の $C_3 -$ 、シクロアルケニル基等が挙げられる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」に 10  
おける置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル等の $C_1 -$ 。アルキル等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_2 -$ 。アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_2 -$  30  
。アルキニル基が挙げられる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

## 【0013】

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基）及び芳香族縮合複素環基〔例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1*H*-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1*H*-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カ 40  
50



ルポリニル、 $\gamma$ -カルポリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環基または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環基）などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_1$ ~ $C_3$ 。アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_1$ ~ $C_4$ 。アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の $C_1$ ~ $C_2$ 。アルキルスルホニル、例えばアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等の置換スルホニル等）、ハロゲン化低級アルキル（例えばトリフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル等）等が挙げられる。

#### 【0014】

置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよい水酸基」及び「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1$ ~ $C_6$ 。アルキル基等）、アリール基（例えば、フェニル、4-メチルフェニル等）、アシル基（ $C_1$ ~ $C_4$ 。アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）の $C_1$ ~ $C_4$ 。アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニル、アルキルスルホニル（例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の $C_1$ ~ $C_2$ 。アルキルスルホニル、例えばパラトルエンスルホニル等）の $C_6$ ~ $C_14$ 。アリールスルホニル、例えばアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等の置換スルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_1$ ~ $C_6$ 。アルコキシカルボニル（例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）等が挙げられるが、置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、 $C_1$ ~ $C_6$ 。アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等）などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、このような場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ1-ピペリジニル、モルホリノ4-モルホリニル、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1$ ~ $C_6$ 。アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_7$ ~ $C_9$ 。アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6$ ~ $C_{10}$ 。アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノなどが挙げられる。

「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN, N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

#### 【0015】

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を

意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ 。アルキル基等）、シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ 。シクロアルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ 。アリール基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ 。アラルキル基、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ 。アルキル基等）、複素環基（例えば前記した $R^{*1}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としての「複素環基」と同様のもの等）等が挙げられる。該低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ 。アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-4}$ 。アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の $C_{1-2}$ 。アルキルスルホニル）等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ 。アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_{1-4}$ 。アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ 。アルキル基等）、 $C_{3-6}$ 。シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{7-10}$ 。アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ 。アルキル基等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、このような場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ 。アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ 。アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ 。アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

#### 【0016】

「置換されていてもよいチオカルバモイル基」の置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイルの他、N-モノ置換スルファモイル基及びN,N-ジ置換スルファモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換スルファモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N-モノ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

10

20

30

40

50

「N, N-ジ置換スルファモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N, N-ジ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

エステル化されていてもよいカルボキシ基としては遊離のカルボキシ基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、イソベンチルオキシカルボニル、ネオベンチルオキシカルボニル等のC<sub>1</sub>-。アルコキシカルボニル基等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1</sub>-、アルコキシカルボニル基等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC<sub>7</sub>-<sub>12</sub>アリールオキシカルボニル基等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7</sub>-<sub>1</sub>。アラルキルオキシカルボニル基等（好ましくは、C<sub>6</sub>-<sub>1</sub>。アリール-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

#### 【0017】

置換基としての「スルホン酸由来のアシル基」としては、炭化水素基とスルホニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくはC<sub>1</sub>-<sub>1</sub>。アルキルスルホニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニルスルホニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニルスルホニル、C<sub>3</sub>-<sub>9</sub>シクロアルキルスルホニル、C<sub>3</sub>-<sub>9</sub>シクロアルケニルスルホニル、C<sub>6</sub>-<sub>14</sub>アリールスルホニル、C<sub>7</sub>-<sub>1</sub>。アラルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。具体的にはここでのC<sub>1</sub>-<sub>1</sub>。アルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニルとしては、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ヘキセニル等が挙げられる。C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニルとしては、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。C<sub>3</sub>-<sub>9</sub>シクロアルキルとしては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等が挙げられる。C<sub>3</sub>-<sub>9</sub>シクロアルケニルとしては、例えば1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロオクテン-1-イル等が挙げられる。C<sub>6</sub>-<sub>14</sub>アリールとしてはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。C<sub>7</sub>-<sub>1</sub>。アラルキルスルホニルとしては、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられる。スルホニルと結合したこれらの炭化水素基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルホニル）等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低

級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-。アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等のC<sub>1</sub>-。アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

#### 【0018】

置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したものが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル等のC<sub>1</sub>-。アルカノイル、ベンゾイル等のアリールカルボニル等のアシルが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基」におけるアルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-。アルキル基等の低級アルキル基が挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基」におけるアリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6</sub>-。アリール基等が挙げられる。

これらのアルキル、アリールの置換基としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1</sub>-。アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等のC<sub>1</sub>-。アルキル基等）、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

R<sup>a,2</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい非芳香族複素環基」としては、R<sup>a,1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい非芳香族複素環基」と同様のものが挙げられ、好ましくはR<sup>a,1</sup>で述べたもののうち置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>-。アルキルおよび置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>-。シクロアルキルである。

R<sup>a,1</sup>とR<sup>a,2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい複素環基を形成する場合、このような環としては、1個の窒素原子の他にさらに窒素原子、酸素原子、イオウ原子を含む環であってもよく、その例としてはたとえば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、ヘプタメチレンイミノ、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニルなどの単環、2-イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリル、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イルなどの縮合環、インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イルなどのスピロ環などの環状アミノ基が挙げられる。該環状アミノ基は該環上の化学的に可能な位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよい。

#### 【0019】

該置換基としては、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、オキソ基、ハロゲン原子、および一般式： $-Y^a R^{a,b}$ （式中、R<sup>a,b</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、Y<sup>a</sup>は結合手（単結合）、 $-CR^{a,b}R^{a,c}$ 、 $-COO-$ 、 $-CO-$ 、 $-CR^{a,b}(OH)-$ 、 $-CO-NR^{a,b}-$ 、 $-CS-NR^{a,b}-$ 、 $-CO-S-$ 、 $-CS-S-$ 、 $-CO-NR^{a,b}-CO-NR^{a,c}-$ 、 $-C(=NH)-NR^{a,b}-$ 、 $-NR^{a,b}-$ 、 $-NR^{a,b}-CO-$ 、 $-NR^{a,b}-CS-$ 、 $-NR^{a,b}-CO-NR^{a,c}-$ 、 $-NR^{a,b}-CS-NR^{a,c}-$ 、 $-NR^{a,b}-CO-O-$ 、 $-NR^{a,b}-CS-O-$ 、 $-NR^{a,b}-CO-S-$ 、 $-NR^{a,b}-CS-S-$ 、 $-NR^{a,b}-C(=NH)-NR^{a,c}-$ 、 $-NR^{a,b}-SO_2-$ 、 $-NR^{a,b}-NR^{a,c}-$ 、-

10

20

30

40

50

O-、-O-CO-、-O-CS-、-O-CO-O-、-O-CO-NR<sup>a,b</sup>-、-O-C(=NH)-NR<sup>a,b</sup>-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CR<sup>a,b</sup>R<sup>a,c</sup>-S-、CR<sup>a,b</sup>R<sup>a,c</sup>-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>a,b</sup>-、-S-CO-、-S-CS-、-S-CO-NR<sup>a,b</sup>-、-S-CS-NR<sup>a,b</sup>-、-S-C(=NH)-NR<sup>a,b</sup>-、などを示し、R<sup>a,b</sup>、R<sup>a,c</sup>は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基等を示す)で表される基などが挙げられる。

前記R<sup>a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。これらの脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基としては前記R<sup>a,1</sup>で示される脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基として述べたものがそれぞれ挙げられる。また該炭化水素基の置換基としては前記R<sup>a,1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基として述べたものが挙げられる。

前記R<sup>a</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、後述のR<sup>a,3</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なものが挙げられる。該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記R<sup>a,1</sup>で示される「置換基を有していてもよい非芳香族複素環基」における「置換基」として述べたものが挙げられる。

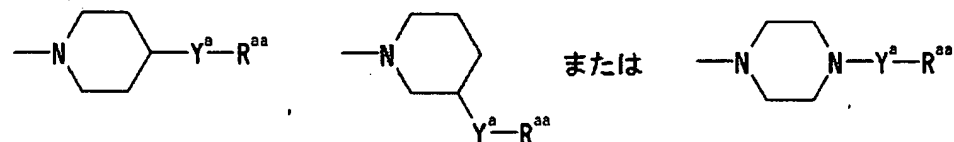
前記R<sup>a,b</sup>およびR<sup>a,c</sup>で示される置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基としては前記R<sup>a,1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基として述べたものが挙げられる。

【0020】

R<sup>a,1</sup>およびR<sup>a,2</sup>としては、両者が結合して窒素原子と共に置換基を有していてもよい複素環を形成しているのが好ましい。

さらに好ましくは、NR<sup>a,1</sup>R<sup>a,2</sup>が式：

【化32】



(式中、Y<sup>a</sup>およびR<sup>a,1</sup>は前記と同意義である)で示される基のときである。ここで、Y<sup>a</sup>とR<sup>a,1</sup>は前記と同意義を示すが、R<sup>a,2</sup>は特に置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基が好ましい。

R<sup>a,3</sup>で示される「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」における「環状炭化水素基」としては、脂環式炭化水素基、アリール基などが挙げられる。

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。好ましくはシクロアルキル基である。該シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等のC<sub>3</sub>-。シクロアルキル(好ましくはC<sub>3</sub>-。シクロアルキル等)等、また1-インダニル、2-インダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シク

ロペンテン-1-イル等のC<sub>5</sub>-。シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルカンジエニル基としては、例えば2, 4-シクロペンタンジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサンジエン-1-イル等のC<sub>6</sub>-。シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-インダニル、5-インダニル等のC<sub>6</sub>-。アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

R<sup>a, 3</sup>で示される置換基を有していてもよい環状炭化水素基における置換基としては、前記R<sup>a, 1</sup>で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基として述べたものが挙げられる。該環状炭化水素基が脂環式炭化水素基であるときは、たとえばフェニル基、トリル基などのC<sub>1</sub>-。アルキルで置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。該環状炭化水素基がアリール基であるときは、たとえばハロゲン原子（例えば塩素原子、フッ素原子等）、C<sub>1</sub>-。アルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、C<sub>1</sub>-。アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ等）、C<sub>3</sub>-。シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、ハロゲン化C<sub>1</sub>-。アルキル基（トリフルオロメチル等）、ハロゲン化C<sub>1</sub>-。アルコキシ基（トリフルオロメチルオキシ等）、C<sub>1</sub>-。アルキルチオ基（メチルチオ、エチルチオ等）、C<sub>1</sub>-。アルキルスルホニル基（メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、シアノ基、ニトロ基などが挙げられる。

#### 【0021】

R<sup>a, 3</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基）及び芳香族縮合複素環基〔例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、2, 1, 1-ベンズオキサジアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、α-カルボリニル、β-カルボリニル、γ-カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）〕などが挙げられる。

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

#### 【0022】

$R^{*3}$  で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における置換基としては、前記  $R^{*1}$  で示される「置換基を有していてもよい非芳香族複素環基」における「置換基」として述べたものが挙げられる。

$R^{*3}$  としては置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

10

$R^{*4}$  で示される置換基を有していてもよい炭化水素基は  $R^{*1}$  で示される置換基を有していてもよい炭化水素基と同様なものが挙げられ、また  $R^{*4}$  で示される置換基を有していてもよい複素環基は  $R^{*3}$  で示される置換基を有していてもよい複素環基と同様なものが挙げられる。

$R^{*4}$  で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ基」における「アルコキシ基」としては、たとえばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど  $C_{1-4}$ 。アルコキシが好ましく、該「置換基」としては、例えばシクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の  $C_{3-6}$ 。シクロアルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の  $C_{6-10}$ 。アリール基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の  $C_{7-11}$ 。アラルキル基、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ 。アルキル基等）、複素環基（例えば前記した  $R^{*1}$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としての「複素環基」と同様のもの等）等が挙げられる。該低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の  $C_{1-6}$ 。アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の  $C_{1-4}$ 。アルカノイル、ベンゾイル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の  $C_{1-2}$ 。アルキルスルホニル等）等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の  $C_{1-6}$ 。アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ等の  $C_{1-4}$ 。アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

30

40

#### 【0023】

$R^{*4}$  で示される「置換されていてもよいアリールオキシ基」における「アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の  $C_{6-14}$ 。アリール基等が挙げられ、該「置換基」としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の  $C_{1-3}$ 。アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の  $C_{1-3}$ 。アルキル基等）、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

$R^{*4}$  で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」としては、

50

例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 -$ 。アルキル基等）、アシル基（ $C_1 -$ 。アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 -$ 。アルコキシカルボニル（例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）等が挙げられるが、置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、 $C_1 -$ 。アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等）などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒にな

10 1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 -$ 。アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_7 -$ 。アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6 -$ 。アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノなどが挙げられる。 $R^{*4}$ としては $C_1 -$ 。アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル等が好ましい。

$R^{*5}$ で示される炭化水素基としては、 $R^{*1}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として述べたものが挙げられるが、好ましくはたとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルなど炭素数1ないし4の低級アルキルが好ましい。

$Y^{*-}$ で示されるカウンターアニオンとしては、たとえば $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ 、 $NO_3^-$ 、 $SO_4^{2-}$ 、 $PO_4^{3-}$ 、 $CH_3SO_3^-$ などが挙げられる。

#### 【0024】

$E^*$ で示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基としては例えば、メチレン、エチレン等の $C_1 -$ 。アルキレン、エテニレン等の $C_2 -$ 。アルケニレン、エチニレン等の $C_2 -$ 。アルキニレン等が挙げられる。好ましいものは $C_2 -$ 。アルキレンであり、もっとも好ましいものはトリメチレンである。

該2価の炭化水素基の置換基は、オキシ基以外のものであればよく、その具体例としては、たとえば、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール（メルカプト）基、カルボン酸由来のアシル基、スルホン酸由来のアシル基、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素など）、ニトロ、シアノなどが挙げられる。置換基の数が1~3であってもよい。これらの置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール（メルカプト）基、カルボン酸由来のアシル基、スルホン酸由来のアシル基は、前記 $R^{*3}$ で示される置換基を有していてもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

$Q^*$ および $R^*$ で示される置換基を有していてもよい2価の $C_1 -$ 。鎖状炭化水素基における $C_1 -$ 。鎖状炭化水素基としては、 $E^*$ で示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基のうち、炭素数1~3のものが挙げられる。

$Q^*$ および $R^*$ で示される置換基を有していてもよい2価の $C_1 -$ 。鎖状炭化水素基における置換基としては、 $E^*$ で示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖

10

20

30

40

50



炭化水素基における置換基と同様なものが挙げられる。

【0025】

$J^*$  はメチンまたは窒素原子を示すがメチンであるのが好ましい。

$G^{*1}$  は結合手、COまたは $SO_2$ を示すが、COまたは $SO_2$ が好ましい。

$G^{*2}$  はCO,  $SO_2$ ,  $NHCO$ ,  $CONH$ またはOCOを示すが、なかでもCO,  $NHCO$ またはOCOが好ましい。

尚、一般式(I)で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよい。

(I-1)  $R^{*1}$  が水素原子、下記第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第a2群から選ばれた炭化水素基、下記第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい3~8員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基であり、 $R^{*2}$  が下記第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第a2群から選ばれた炭化水素基または下記第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい3~8員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基を示すか、または $R^{*1}$  と $R^{*2}$  が結合して $A^*$  と共に下記第a3群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第a4群から選ばれた複素環基を形成してもよく、 $A^*$  がNまたは $N^+ - R^{*5} \cdot Y^{*-}$  ( $Y^{*-}$  が $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $NO_3^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $PO_4^{3-}$  または $CH_3SO_3^-$  であり、 $R^{*5}$  は下記第a2群から選ばれた炭化水素基を示す)、 $R^{*3}$  が下記第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第a5群から選ばれた環状炭化水素基または下記第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第a6群から選ばれた複素環基、 $R^{*4}$  が水素原子、下記第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第a2群から選ばれた炭化水素基、下記第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第a6群から選ばれた複素環基、下記第a7群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_1-$ 。アルコキシ基、下記第a8群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_6-$ 、アリールオキシ基、下記第a9群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基または下記第a10群から選ばれた環状アミノ基であり、 $E^*$  が下記第a11群から選ばれたオキシ基以外の置換基を有していてもよい下記第a12群から選ばれた2価の鎖状炭化水素基であり、 $Q^*$  および $R^*$  がそれぞれ結合手または下記第a11群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第a13群から選ばれた2価の $C_1-$ 、鎖状炭化水素である化合物、

【0026】

第a1群

(1) 第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_1-$ 。アルキル基、(2) 第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_2-$ 。アルケニル基、(3) 第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_3-$ 。アルキニル基、(4) 第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_6-$ 、アリール基、(5) 第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_7-$ 。シクロアルキル基、(6) 第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_8-$ 。シクロアルケニル基、(7) 第a15群から選ばれた基で置換されていてもよい第a16群から選ばれた複素環基、(8) 置換基として $C_1-$ 。アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノまたは第a17群から選ばれた基を有していてもよいアミノ基、(9) 第a10群から選ばれた環状アミノ基、(10) 第a17群から選ばれた基で置換されていてもよいイミドイル基、(11) 第a17群から選ばれた基で置換されていてもよいアミジノ基、(12) 第a17群から選ばれた基で置換されていてもよい水酸基、(13) 第a17群から選ばれた基で置換されていてもよいチオール基、(14) カルボキシ基、(15) 第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_1-$ 。アルコキシカルボニル基、(16) 第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_7-$ 。アリールオキシカルボニル基、(17) 第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_7-$ 。アラルキルオキシカルボニル基、(18) カルバモイル基、(19) 第a19群から選ばれた基で置換されたモノ置換カルバモイル基、(20) 第a19群から選ばれた1個と第a20群から選ばれた1個で置換されたジ置換カルバモイル基、(21) 第a21群から選ばれた環状アミノカルバモイル基、(22) チオカルバモイル基、(23) 第a19群から選ばれた基で置換されたモノ置換チ

オカルバモイル基、(24) 第a19群から選ばれた1個と第a20群から選ばれた1個で置換されたジ置換チオカルバモイル基、(25) 第a21群から選ばれた環状アミノチオカルバモイル基、スルファモイル基、(26) 第a19群から選ばれた基で置換されたN-モノ置換スルファモイル基、(27) 第a19群から選ばれた1個と第a20群から選ばれた1個で置換されたN、N-ジ置換スルファモイル基、(28) 第a22群から選ばれた環状アミノスルホニル基、(29) ハロゲン原子、(30) シアノ基、(31) ニトロ基、(32) 第a22群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、(33) ホルミル基、(34)  $C_2-$ 。アルカノイル、(35)  $C_7-_{12}$  アリールカルボニル、(36) 第a23群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_1-$ 。アルキルスルフィニル基および(37) 第a23群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_6-_{14}$  アリールスルフィニル基

## 【0027】

## 第a2群

(1)  $C_1-$ 。アルキル基、(2)  $C_2-$ 。アルケニル基、(3)  $C_2-$ 。アルキニル基、(4) ベンゼン環が縮合していてもよい $C_3-$ 。シクロアルキル基、(5)  $C_3-$ 。シクロアルケニル基、(6)  $C_4-$ 。シクロアルカンジエニル基および(7)  $C_6-_{14}$  アリール基

## 第a3群

(1) 水酸基、(2) シアノ基、(3) ニトロ基、(4) アミノ基、(5) オキシ基、(6) ハロゲン原子および(7) 一般式： $-B^1 R^{a,b}$  [式中、 $R^{a,b}$  は第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい第a2群から選ばれた炭化水素基、または第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい第a6群から選ばれた複素環基を、 $B^1$  は結合手(単結合)、 $-CR^{a,b}R^{a,c}-$ 、 $-COO-$ 、 $-CO-$ 、 $-CR^{a,b}(OH)-$ 、 $-CR^{a,b}R^{a,c}-S-$ 、 $-CR^{a,b}R^{a,c}-SO_2-$ 、 $-CO-NR^{a,b}-$ 、 $-CS-NR^{a,b}-$ 、 $-CO-S-$ 、 $-CS-S-$ 、 $-CO-NR^{a,b}-CO-NR^{a,c}-$ 、 $-C(=NH)-NR^{a,b}-$ 、 $-NR^{a,b}-$ 、 $-NR^{a,b}-$ 、 $-NR^{a,b}-CO-$ 、 $-NR^{a,b}-CS-$ 、 $-NR^{a,b}-CO-NR^{a,c}-$ 、 $-NR^{a,b}-CS-NR^{a,c}-$ 、 $-NR^{a,b}-CO-O-$ 、 $-NR^{a,b}-CS-O-$ 、 $-NR^{a,b}-CO-S-$ 、 $-NR^{a,b}-CS-S-$ 、 $-NR^{a,b}-C(=NH)-NR^{a,c}-$ 、 $-NR^{a,b}-SO_2-$ 、 $-NR^{a,b}-NR^{a,c}-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-O-CS-$ 、 $-O-CO-O-$ 、 $-O-CO-NR^{a,b}-$ 、 $-O-C(=NH)-NR^{a,b}-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-NR^{a,b}-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-S-CS-$ 、 $-S-CO-NR^{a,b}-$ 、 $-S-CS-NR^{a,b}-$ および $-S-C(=NH)-NR^{a,b}-$  (ただし、 $R^{a,b}$ 、 $R^{a,c}$  は水素原子、第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_1-$ 。アルキル基、第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_2-$ 。アルケニル基、第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_2-$ 。アルキニル基、第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_6-_{14}$  アリール基、第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_3-$ 。シクロアルキル基、第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_3-$ 。シクロアルケニル基、第a1群から選ばれた基で置換されていてもよい第a6群から選ばれた複素環基、第a22群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、 $C_1-$ 。アルカノイル、 $C_7-_{12}$  アリールカルボニル基を示す) ] で表される基

## 第a4群

1個の窒素原子の他にさらに窒素原子、酸素原子、イオウ原子を含んでいてもよい環である(1) 単環式複素環基、(2) ベンゼンが縮合した縮合環式複素環および(3) スピロ環式複素環

## 【0028】

## 第a5群

(1) ベンゼン環が縮合していてもよい $C_3-$ 。シクロアルキル、(2)  $C_3-$ 。シクロアルケニル基、(3)  $C_4-$ 。シクロアルカンジエニル基および(4)  $C_6-_{14}$  アリール基

## 第a6群

環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む（1）第a24群から選ばれた5ないし6員の芳香族単環式複素環基、（2）第a26群から選ばれた8～12員の芳香族縮合複素環基および（3）第a25群から選ばれた3～8員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）

## 第a7群

第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_3-$ 。シクロアルキル基、第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_6-$ 。アリール基、第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_7-$ 。アラルキル基および第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい第a16群から選ばれた複素環基 10

## 第a8群

$C_1-$ 。アルコキシ基、ハロゲン原子、 $C_1-$ 。アルキル基、アミノ基、水酸基、シアノ基およびアミジノ基

## 第a9群

（1） $C_1-$ 。アルキル基、（2） $C_1-$ 。アルカノイル、（3）ベンゾイル、（4）ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 。アルコキシカルボニル、（5） $C_1-$ 。アルキルイミドイル、（6）ホルミルイミドイルおよび（7）アミジノ

## 第a10群

（1）1-アゼチジニル、（2）1-ピロリジニル、（3）1-ピペリジニル、（4）4-モルホリニルおよび（5）第a27群から選ばれた置換基を有していてもよい1-ピペラジニル 20

【0029】

## 第a11群

（1）第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_1-$ 。アルキル基、（2）第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_6-$ 。アリール基、（3）第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_7-$ 。シクロアルキル基、（4）第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_7-$ 。シクロアルケニル基、（5）カルボキシ基、（6）第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_1-$ 。アルコキシカルボニル基、（7）第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_7-$ 。アリールオキシカルボニル基、（8）第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_7-$ 。アラルキルオキシカルボニル基、（9）カルバモイル基、（10）第a19群から選ばれた基で置換されたモノ置換カルバモイル基、（11）第a19群から選ばれた1個と第a20群から選ばれた1個で置換されたジ置換カルバモイル基、（12）第a21群から選ばれた環状アミノカルバモイル基、（13）チオカルバモイル基、（14）第a19群から選ばれた基で置換されたモノ置換チオカルバモイル基、（15）第a19群から選ばれた1個と第a20群から選ばれた1個で置換されたジ置換チオカルバモイル基、（16）第a21群から選ばれた環状アミノチオカルバモイル基、（17）置換基として $C_1-$ 。アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ、第a17群から選ばれた基を有していてもよいアミノ基、（18）第a10群から選ばれた環状アミノ基、（19）第a17群から選ばれた基で置換されていてもよい水酸基、（20）第a17群から選ばれた基で置換されていてもよいチオール基、（21） $C_1-$ 。アルカノイル、（22） $C_7-$ 。アリールカルボニル、（23）第a22群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、（24）ハロゲン、（25）ニトロおよび（26）シアノ 30 40

## 第a12群

$C_1-$ 。アルキレン、 $C_2-$ 。アルケニレンおよび $C_2-$ 。アルキニレン

## 第a13群

$C_1-$ 。アルキレン、 $C_2-$ 。アルケニレンおよび $C_2-$ 。アルキニレン

【0030】

## 第a14群

(1) ハロゲンで置換されていてもよい  $C_1 -$ 。アルコキシ基、(2) 置換基としてハロゲンまたはカルバモイルを有していてもよいフェノキシ、(3) ハロゲン原子、(4)  $C_1 -$ 。アルキル基、(5) ハロゲン置換  $C_1 -$ 。アルキル基、(6)  $C_3 -$ 。シクロアルキル、(7) アミノ基、(8) 置換基としてカルバモイル、 $C_1 -$ 。アルキルおよび  $C_1 -$ 。アルキルスルホニルの1個または2個を有するアミノ基、(9)  $C_1 -$ 。アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基、(10) ホルミル、(11)  $C_2 -$ 。アルカノイル基、(12)  $C_6 -$ 。アリール基、(13)  $C_6 -$ 。アリールカルボニル、(14)  $C_7 -$ 。アラールカルボニル、(15) 水酸基、(16)  $C_2 -$ 。アルカノイルオキシ、(17)  $C_7 -$ 。アラールカルボニルオキシ、(18) ニトロ基、(19) スルファモイル基、(20)  $N - C_1 -$ 。アルキルスルファモイル、(21) フェニルチオ、(22)  $C_1 -$ 。アルキルフェニルチオ、(23)  $-N=N-$ フェニル、(24) シアノ基、(25) オキシ基、(26) アミジノ基、(27) カルボキシ基、(28)  $C_1 -$ 。アルコキシカルボニル、(29)  $C_1 -$ 。アルキルチオ、(30)  $C_1 -$ 。アルキルスルフィニル、(31)  $C_1 -$ 。アルキルスルホニル、(32)  $C_6 -$ 。アリールチオ、(33)  $C_6 -$ 。アリールスルフィニル、(34)  $C_6 -$ 。アリールスルホニルおよび(35) 第a 6群から選ばれた複素環基

#### 第a 15群

$C_1 -$ 。アルキル基、 $C_1 -$ 。アルカノイル、 $C_7 -$ 。アリールカルボニル、 $C_1 -$ 。アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ- $C_1 -$ 。アルキルアミノスルホニル、ジ- $C_1 -$ 。アルキルアミノスルホニルおよびハロゲン化  $C_1 -$ 。アルキル

#### 第a 16群

環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む(1) 第a 24群および第a 26群から選ばれた芳香族複素環基および(2) 第a 25群から選ばれた飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基

#### 第a 17群

(1) 置換基としてハロゲンまたは  $C_1 -$ 。アルコキシを有していてもよい  $C_1 -$ 。アルキル基、(2)  $C_6 -$ 。アリール基、(3)  $C_1 -$ 。アルキル置換  $C_6 -$ 。アリール基、(4) 置換基としてハロゲンまたは  $C_1 -$ 。アルコキシを有していてもよい  $C_3 -$ 。シクロアルキル基、(5)  $C_1 -$ 。アルコキシ基、(6)  $C_1 -$ 。アルカノイル、(7)  $C_7 -$ 。アリールカルボニル、(8)  $C_1 -$ 。アルキル置換  $C_7 -$ 。アリールカルボニル、(9)  $C_1 -$ 。アルキルスルホニル、(10)  $C_6 -$ 。アリールスルホニル、(11) アミノスルホニル、(12)  $C_1 -$ 。アルキルでモノまたはジ置換された置換アミノスルホニルおよび(13) ハロゲン化されていてもよい  $C_1 -$ 。アルコキシカルボニル

#### 【0031】

#### 第a 18群

(1) 水酸基、(2) アミノ基、(3) 第a 28群から選ばれた基でモノまたはジ置換されたアミノ基、(4) ハロゲン原子、(5) ニトロ基、(6) シアノ基、(7) ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 -$ 。アルキル基および(8) ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 -$ 。アルコキシ基

#### 第a 19群

第a 18群から選ばれた基で置換されていてもよい  $C_1 -$ 。アルキル基、第a 18群から選ばれた基で置換されていてもよい  $C_3 -$ 。シクロアルキル基、第a 18群から選ばれた基で置換されていてもよい  $C_6 -$ 。アリール基、第a 18群から選ばれた基で置換されていてもよい  $C_7 -$ 。アラール基、第a 18群から選ばれた基で置換されていてもよい  $C_1 -$ 。アルコキシ基および第a 18群から選ばれた基で置換されていてもよい第a 16群から選ばれた複素環基

#### 第a 20群

$C_1 -$ 。アルキル基、 $C_3 -$ 。シクロアルキル基および  $C_7 -$ 。アラール基第a 21 50

群

1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボニルおよび第a27群から選ばれた基で置換されていてもよい1-ピペラジニルカルボニル

第a22群

第a18群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ 。アルキルスルホニル、第a18群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ 。アルケニルスルホニル、第a18群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ 。アルキニルスルホニル、第a18群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{3-9}$ 。シクロアルキルスルホニル、第a18群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{3-9}$ 。シクロアルケニルスルホニル、第a18群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 。アリールスルホニルおよび第a18群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ 。アラールスルホニル

第a23群

$C_{1-6}$ 。アルコキシ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ 。アルキル基、アミノ基、水酸基、シアノ基およびアミノ基

第a24群

フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニル

【0032】

第a25群

オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニル

第a26群

ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾイミダゾリル、2,1,1-ベンズオキサジアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジルおよび1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル

第a27群

$C_{1-6}$ 。アルキル基、 $C_{7-10}$ 。アラール基および $C_{6-10}$ 。アリール基

第a28群

$C_{1-6}$ 。アルキル基、 $C_{1-6}$ 。アルカノイル、 $C_{7-10}$ 。アリールカルボニルおよび $C_{1-6}$ 。アルキルスルホニル

(I-2)  $R^{*1}$  および  $R^{*2}$  で示される第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい3~8員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基が第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい第a25群から選ばれた3~8員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基であり、 $R^{*1}$  と  $R^{*2}$  が結合して  $A^*$  と共に形成される第a3群から選ばれた置換基

を有していてもよい第 a 4 群から選ばれた複素環基が第 a 3 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 a 2 9 群から選ばれた環状アミノ基である上記 (I-1) 記載の化合物、  
【0033】

第 a 2 9 群

1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、ヘプタメチレンイミノ、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、2-イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリル、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イルおよびインデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル

(I-3)  $R^{a1}$  と  $R^{a2}$  が結合して  $A^a$  と共に第 a 3 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 a 4 群から選ばれた 3~8 員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基を形成している上記 (I-1) 記載の化合物、

(I-4)  $R^{a1}$  と  $R^{a2}$  が結合して  $A^a$  と共に、第 a 3 群から選ばれた置換基を有していてもよく、窒素原子 1 または 2 個を含む 3~8 員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基を形成している上記 (I-1) 記載の化合物、

(I-5)  $-A^a R^{a1} R^{a2}$  で表される基が第 a 3 群から選ばれた置換基を有していてもよい (1) ピペリジニルまたは (2) ピペラジニルである上記 (I-3) 記載の化合物、

(I-6)  $-A^a R^{a1} R^{a2}$  で示される基が式：

【化33】

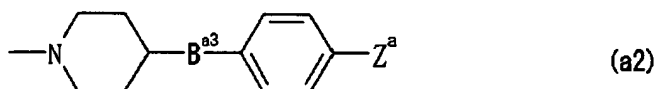


【式中、 $L^a$  はメチンまたは窒素原子を、 $B^{a2}$  は結合手、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{ab1}-\text{SO}_2-$  (ただし、 $R^{ab1}$  は水素原子、 $\text{C}_1-$ 、アルキル基、 $\text{C}_2-$ 、アルケニル、 $\text{C}_3-$ 、アルキニルまたは  $\text{C}_3-$ 、シクロアルキル基を示す)、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{NR}^{ab2}-$  (ただし  $R^{ab2}$  は水素原子または  $\text{C}_2-$ 、アルカノイル基を示す)、 $-\text{NR}^{ab1}-\text{CO}-$  (ただし  $R^{ab1}$  は前記と同意義である)、 $-\text{NR}^{ab1}-\text{CO}-\text{O}-$  (ただし  $R^{ab1}$  は前記と同意義である)、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$  または  $-\text{CH}_2\text{S}-$  を、 $R^{aa}$  は第 a 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 a 2 群から選ばれた炭化水素基または第 a 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 a 6 群から選ばれた複素環基を示す] で表される基である上記 (I-3) 記載の化合物、

【0034】

(I-7)  $-A^a R^{a1} R^{a2}$  で示される基が式：

【化34】



(式中、 $B^{a3}$  は  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{ab1}-\text{SO}_2-$  (ただし、 $R^{ab1}$  は水素原子、 $\text{C}_1-$ 、アルキル基、 $\text{C}_2-$ 、アルケニル、 $\text{C}_3-$ 、アルキニルまたは  $\text{C}_3-$ 、シクロアルキル基を示す)、 $-\text{NR}^{ab1}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{ab1}-\text{CO}-\text{O}-$  (ただし、 $R^{ab1}$  は前記と同意義である) を、 $Z^a$  はハロゲン、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}^{ab3}$ 、 $R^{ab4}$  (ただし、 $R^{ab3}$  および  $R^{ab4}$  は同一または異なって、(1) 置換基としてハロゲン、水酸基または  $\text{C}_1-$ 、アルコキシを有していてもよい  $\text{C}_1-$ 、アルキル、(2) 置換基としてハロゲンまたは  $\text{C}_1-$ 、アルコキシを有していてもよい  $\text{C}_3-$ 、シクロアルキル、(3)  $\text{C}_1-$ 、アルコキシまたは (4) 水素原子を示すかまたは、 $R^{ab3}$  と  $R^{ab4}$  が窒素原子とともに環状アミノ基を形成してもよ

い)、 $\text{SO}_2 \text{R}^{\text{a}^5}$ 、(ただし、 $\text{R}^{\text{a}^5}$ は(1)置換基としてハロゲン、水酸基または $\text{C}_1$ -。アルコキシを有していてもよい $\text{C}_1$ -。アルキル、(2)置換基としてハロゲンまたは $\text{C}_1$ -。アルコキシを有していてもよい $\text{C}_3$ -。シクロアルキルを示す)、 $\text{CONR}^{\text{a}^3} \text{R}^{\text{a}^4}$  (ただし、 $\text{R}^{\text{a}^3}$ および $\text{R}^{\text{a}^4}$ は前記と同意義である) または $\text{NR}^{\text{a}^7} \text{SO}_2 \text{R}^{\text{a}^6}$  (ただし、 $\text{R}^{\text{a}^6}$ は(1)置換基としてハロゲンまたは $\text{C}_1$ -。アルコキシを有していてもよい $\text{C}_1$ -。アルキル、(2)置換基としてハロゲンまたは $\text{C}_1$ -。アルコキシを有していてもよい $\text{C}_3$ -。シクロアルキルを、 $\text{R}^{\text{a}^7}$ は(1)置換基としてハロゲンまたは $\text{C}_1$ -。アルコキシを有していてもよい $\text{C}_1$ -。アルキル、(2)置換基としてハロゲンまたは $\text{C}_1$ -。アルコキシを有していてもよい $\text{C}_3$ -。シクロアルキルまたは(3)水素原子を示す)、 $\text{C}_1$ -。アルコキシ、 $\text{C}_2$ -。アルカノイルで置換されていてよいアミノ、ニトロ、シアノ、テトラゾリルまたはモルホリニルを示す)で表される基である上記(I-3)記載の化合物、

(I-8)  $\text{R}^{\text{a}^3}$ が第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい $\text{C}_6$ -。アリール基である上記(I-1)記載の化合物、

(I-9)  $\text{R}^{\text{a}^3}$ が第a1群から選ばれた置換基を有していてもよいフェニル基である上記(I-1)記載の化合物、

(I-10)  $\text{E}^{\text{a}}$ が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である化合物、(I-11)  $\text{E}^{\text{a}}$ が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である化合物、

(I-12)  $\text{G}^{\text{a}^2}$ が $\text{CO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{CONH}$ または $\text{OCO}$ である化合物、

(I-13)  $\text{G}^{\text{a}^2}$ が $\text{CO}$ または $\text{NHCO}$ である化合物、

(I-14)  $\text{G}^{\text{a}^2}$ が $\text{CO}$ である化合物、

(I-15)  $\text{J}^{\text{a}}$ がメチンである化合物、

(I-16)  $\text{G}^{\text{a}^1}$ が $\text{CO}$ または $\text{SO}_2$ である化合物、

(I-17)  $\text{R}^{\text{a}^4}$ が第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい第a2群から選ばれた炭化水素基、第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい第a6群から選ばれた複素環基、第a7群から選ばれた置換基を有していてもよい $\text{C}_1$ -。アルコキシ基、または第a9群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基である上記(I-1)記載の化合物、

(I-18)  $\text{R}^{\text{a}^4}$ が $\text{C}_1$ -。アルキルである化合物、

(I-19)  $\text{R}^{\text{a}^4}$ がメチルである化合物、

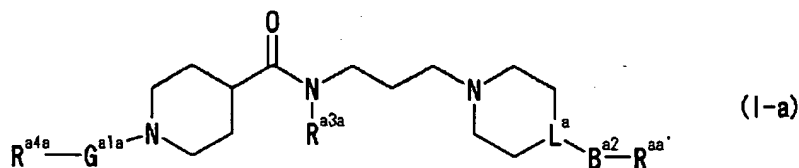
(I-20)  $\text{Q}^{\text{a}}$ および $\text{R}^{\text{a}}$ がそれぞれ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である化合物、

(I-21)  $n_{\text{a}}$ が0である化合物、

(I-22) 式:

【0035】

【化35】



【式中、 $\text{R}^{\text{a}^4}$ は、(1)置換基としてハロゲン、 $\text{C}_1$ -。アルコキシ、オキソ、アミノ、フェニル、ピリジルまたはテトラゾリルを有していてもよい $\text{C}_1$ -。アルキル基、(2)  $\text{C}_1$ -。アルケニル基、(3)置換基としてハロゲン、 $\text{C}_1$ -。アルキルまたは $\text{C}_1$ -。アルコキシを有していてもよい $\text{C}_3$ -。シクロアルキル基、(4)置換基としてハロゲン、 $\text{C}_1$ -。アルキル、 $\text{C}_1$ -。アルコキシ、ニトロ、シアノ、水酸基、 $\text{C}_1$ -。アルカノイルアミノ、カルバモイルまたはスルファモイルを有していてもよいフェニル基、(5)  $\text{C}_1$ -。アルキルで置換されていてよいアミノ基、(6)フェニルで置換されていてよい $\text{C}_1$ -。アルコキシ基、(7)  $\text{C}_3$ -。シクロアルキルオキシ基、(8)置換基

としてハロゲン、 $C_1 -$ 。アルキルまたは水酸基を有していてもよい複素環基を、 $G^{a'1}$  はCOまたは $SO_2$ を、 $R^{a'3a}$ は置換基として(1)ハロゲン、(2)ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 -$ 。アルキル、(3)ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 -$ 。アルコキシ、(4) $C_1 -$ 。アルキルチオ、(5) $C_1 -$ 。アルキルスルホニルを有していてもよい $C_6 -$ 。アリール基を、 $L^a$ はメチンまたは窒素原子を、 $B^{a'2}$ は結合手、 $-CH_2 -$ 、 $-SO_2 -$ 、 $-SO -$ 、 $-S -$ 、 $-O -$ 、 $-CO -$ 、 $-NR^{a'b'1} - SO_2 -$  (ただし、 $R^{a'b'1}$ は前記と同意義である)、 $-CH(OH) -$ 、 $-NR^{a'b'2} -$  (ただし $R^{a'b'2}$ は水素原子または $C_2 -$ 。アルカノイル基を示す)、 $-NR^{a'b'3} - CO -$  (ただし $R^{a'b'3}$ は前記と同意義である)、 $-NR^{a'b'4} - CO - O -$  (ただし $R^{a'b'4}$ は前記と同意義である)、 $-CH_2 SO_2 -$ または $-CH_2 S -$ を、 $R^{a'a'}$ は▲1▼置換基としてハロゲン、 $SO_2$ 、 $NR^{a'b'3}$ 、 $R^{a'b'4}$  (ただし、 $R^{a'b'3}$ および $R^{a'b'4}$ は前記と同意義である)、 $SO_2$ 、 $R^{a'b'5}$ 、(ただし、 $R^{a'b'5}$ は(1)置換基としてハロゲン、水酸基または $C_1 -$ 。アルコキシを有していてもよい $C_1 -$ 。アルキル、(2)置換基としてハロゲンまたは $C_1 -$ 。アルコキシを有していてもよい $C_3 -$ 。シクロアルキルを示す)、 $CONR^{a'b'3}$ 、 $R^{a'b'4}$  (ただし、 $R^{a'b'3}$ および $R^{a'b'4}$ は前記と同意義である)または $-NR^{a'b'7} - SO_2$ 、 $R^{a'b'6}$  (ただし、 $R^{a'b'6}$ は前記と同意義である)、 $C_1 -$ 。アルコキシ、 $C_2 -$ 。アルカノイルで置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、テトラゾリルまたはモルホリニルを有していてもよい芳香族炭化水素基または▲2▼同置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す]で表される化合物またはその塩、

(I-23)  $R^{a'3a}$ が置換基としてハロゲン、トリフルオロメチルまたは $C_1 -$ 。アルキルを有していてもよいフェニル基である上記(I-22)記載の化合物、

(I-24)  $L^a$ がメチンである上記(I-22)記載の化合物、

(I-25)  $B^{a'2}$ が $-CH_2 -$ 、 $-SO_2 -$ 、 $-SO -$ 、 $-S -$ 、 $-O -$ 、 $-CO -$ 、 $-NR^{a'b'1} - SO_2 -$ 、 $-NR^{a'b'1} - CO -$ 、 $-NR^{a'b'1} - CO - O -$ 、(ただし、 $R^{a'b'1}$ は前記と同意義である)である上記(I-22)記載の化合物、

[0036]

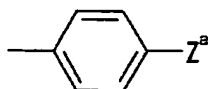
(I-26)  $R^{a'a'}$ が置換基として(1)ハロゲン、(2) $SO_2$ 、 $R^{a'c}$  (ただし $R^{a'c}$ は $C_1 -$ 。アルキルまたは $C_3 -$ 。シクロアルキルを示す)、(3) $N(R^{a'd})SO_2$ 、 $R^{a'c}$  (ただし、 $R^{a'd}$ は水素原子または $C_1 -$ 。アルキルを示し、 $R^{a'c}$ は前記と同意義である)、(4) $SO_2$ 、 $NR^{a'f}$ 、 $R^{a'g}$  (ただし $R^{a'f}$ および $R^{a'g}$ はそれぞれ同一または異なって水素原子または $C_1 -$ 。アルキルを示すかまたは、 $R^{a'f}$ と $R^{a'g}$ が窒素原子とともに環状アミノ基を形成してもよい)または(5) $CONR^{a'f}$ 、 $R^{a'g}$  (ただし $R^{a'f}$ および $R^{a'g}$ はそれぞれ同一または異なって水素原子または $C_1 -$ 。アルキルを示すかまたは、 $R^{a'f}$ と $R^{a'g}$ が窒素原子とともに環状アミノ基を形成してもよい)を有していてもよいフェニルである上記(I-22)記載の化合物、

(I-27)  $B^{a'2}$ が $SO_2$ 、 $CH_2$ または $N(R^{a'd}) - SO_2$  (ただし、 $R^{a'd}$ は水素原子または $C_1 -$ 。アルキルを示す)であり、 $R^{a'a'}$ が置換基として(1)ハロゲン、(2) $SO_2$ 、 $R^{a'c}$  (ただし $R^{a'c}$ は $C_1 -$ 。アルキルまたは $C_3 -$ 。シクロアルキルを示す)、(3) $N(R^{a'd})SO_2$ 、 $R^{a'c}$  (ただし、 $R^{a'd}$ は水素原子または $C_1 -$ 。アルキルを示し、 $R^{a'c}$ は前記と同意義である)、(4) $SO_2$ 、 $NR^{a'f}$ 、 $R^{a'g}$  (ただし $R^{a'f}$ および $R^{a'g}$ はそれぞれ同一または異なって水素原子または $C_1 -$ 。アルキルを示すかまたは、 $R^{a'f}$ と $R^{a'g}$ が窒素原子とともに環状アミノ基を形成してもよい)または(5) $CONR^{a'f}$ 、 $R^{a'g}$  (ただし $R^{a'f}$ および $R^{a'g}$ はそれぞれ同一または異なって水素原子または $C_1 -$ 。アルキルを示すかまたは、 $R^{a'f}$ と $R^{a'g}$ が窒素原子とともに環状アミノ基を形成してもよい)を有していてもよいフェニルであり、 $R^{a'3a}$ が置換基としてハロゲン原子または $C_1 -$ 。アルキルから選ばれた1または2個を有するフェニル基である上記(I-22)記載の化合物、

(I-28)  $G^{a'1}$ が $SO_2$ またはCOであり、 $L^a$ がメチンであり、 $B^{a'2}$ が $SO_2$ または $CH_2$ を、 $R^{a'a'}$ が式：



## 【化36】



(a3)

(式中、 $Z^a$  は $C_1 -$ 、アルキルスルホニル、 $C_1 -$ 、アルキルで置換されていてもよいスルファモイルまたはカルバモイル基を示す) で表される基であり、 $R^{a,3,a}$  が置換基としてハロゲン原子または $C_1 -$ 、アルキルから選ばれた1または2個を有するフェニル基であり、 $R^{a,4,a}$  がメチルである上記(I-22)記載の化合物、  
が好ましい。

10

## 【0037】

$R^{b,1}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。該脂肪族鎖式炭化水素基としては例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシルなどの $C_1 -$ 。アルキル基などが、該脂環式炭化水素基としては例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの $C_3 -$ 。シクロアルキル基などが、該アリール基としては例えばフェニル、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)などの $C_6 -$ 。アリール基等が好ましい。

20

$R^{b,1}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、置換基を有していてもよい $C_1 -$ 。アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_1 -$ 。アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_2 -$ 。アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1 -$ 。アルカノイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、 $R^{b,1}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様なものが挙げられ、なかでも $C_1 -$ 。アルキル基、 $C_3 -$ 。シクロアルキル基、 $C_6 -$ 。アリール基が好ましい。これらの例も $R^{b,1}$  で述べたものが挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、たとえば低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の $C_1 -$ 。アルコキシ基等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_1 -$ 。アルキル基等)、低級アルキニル基(例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルなどの $C_3 -$ 。アルキニル基)、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は3個置換していてもよい。

30

該「置換基を有していてもよい複素環基」( $R^{b,1}$  で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基)における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

40

## 【0038】

該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基(例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾ

50

リル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基)及び芳香族縮合複素環基〔例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリロニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ビリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ビリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ビリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ビリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ビリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ビリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ビリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ビリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環)〕などが挙げられる。

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)などが挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」( $R^{b1}$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基)における「置換基」としては $R^{b1}$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における「置換基」である「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい $C_1$ - $_4$ アルコキシ基」における「 $C_1$ - $_4$ アルコキシ基」としてはたとえばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $tert$ -ブトキシなどが、

#### 【0039】

該「置換基を有していてもよい $C_1$ - $_4$ アルキルチオ基」における「 $C_1$ - $_4$ アルキルチオ基」としては、たとえばメチルチオ、エチルチオ、 $n$ -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 $n$ -ブチルチオ、イソブチルチオ、 $tert$ -ブチルチオなどが、該「置換基を有していてもよい $C_2$ - $_6$ アルコキシカルボニル基」における「 $C_2$ - $_6$ アルコキシカルボニル基」としては、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $n$ -プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、 $n$ -ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、 $tert$ -ブトキシカルボニル、 $n$ -ペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい $C_1$ - $_6$ アルカノイル基」における「 $C_1$ - $_6$ アルカノイル基」としては例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい $C_1$ - $_4$ アルコキシ基」、該「置換基を有していてもよい $C_1$ - $_4$ アルキルチオ基」および該「置換基を有していてもよい $C_1$ - $_6$ アルコキシカルボニル基」、「置換基を有していてもよい $C_1$ - $_6$ アルカノイル基」における置換基としては $R^{b1}$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基である「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基と同様なものが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1$ - $_6$ アルキル基等)、カルボン酸由来のアシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_1$ - $_6$ アルカノイル)、例えば、ベンゾイル等の $C_7$ - $_9$ のアリールカルボニル等)、スルホン酸由来のアシル基(例え

ば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の $C_1-$ 。アルキルスルホニル)、ハロゲン化されていてもよい $C_2-$ 。アルコキシカルボニル(例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)等が挙げられるが、「置換基を有していてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、 $C_1-$ 。アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等)などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、このような場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1-$ 。アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の $C_7-$ 。アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6-$ 。アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ基などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN, N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

#### 【0040】

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1-$ 。アルキル基等)、シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_3-$ 。シクロアルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6-$ 。アリール基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の $C_7-$ 。アラルキル基、好ましくはフェニル- $C_1-$ 。アルキル基等)、複素環基(例えば前記した $R^{b1}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のもの等)等が挙げられる。該低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1-$ 。アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_1-$ 。アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の $C_1-$ 。アルキルスルホニル)等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1-$ 。アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_1-$ 。アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個(好ましくは1又は2個)置換しているのが好ましい。

「N, N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1-$ 。アルキル基等)、 $C_3-$ 。シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、 $C_7-$ 。アラルキル基(例えばベンジ

ル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_1 - 4$ 、アルキル基等)等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルボニル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 - 6$ 、アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の $C_7 - 10$ 、アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6 - 10$ 、アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

10

#### 【0041】

該「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイルの他、N-モノ置換スルファモイル基及びN, N-ジ置換スルファモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換スルファモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N-モノ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

「N, N-ジ置換スルファモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N, N-ジ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

該「スルホン酸由来のアシル基」としては、炭化水素基とスルホニルとが結合したものが挙げられるが、好ましくは $C_1 - 10$ 、アルキルスルホニル、 $C_2 - 6$ 、アルケニルスルホニル、 $C_2 - 6$ 、アルキニルスルホニル、 $C_3 - 6$ 、シクロアルキルスルホニル、 $C_3 - 6$ 、シクロアルケニルスルホニル、 $C_6 - 10$ 、アリールスルホニル、 $C_7 - 10$ 、アラルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。具体的にはここでの $C_1 - 10$ 、アルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。 $C_2 - 6$ 、アルケニルとしては、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ヘキセニル等が挙げられる。 $C_2 - 6$ 、アルキニルとしては、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。 $C_3 - 6$ 、シクロアルキルとしては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等が挙げられる。 $C_3 - 6$ 、シクロアルケニルとしては、例えば1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロオクテン-1-イル等が挙げられる。 $C_6 - 10$ 、アリールとしてはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。 $C_7 - 10$ 、アラルキルスルホニルとしては、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられる。スルホニルと結合したこれらの炭化水素基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 - 6$ 、アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_1 - 6$ 、アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の $C_1 - 6$ 、アルキルスルホニル)等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 - 6$ 、アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_1 - 6$

40

50

アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

#### 【0042】

$R^{b2}$  で示される「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」における「環状炭化水素基」としては脂環式炭化水素基およびアリアル基が挙げられる。

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。該シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の  $C_3 -$ 、シクロアルキル（好ましくは  $C_3 -$ 、シクロアルキル等）等、また1-インダニル、2-インダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の  $C_3 -$ 、シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルカンジエニル基としては、例えば2, 4-シクロペンタンジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサレンジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサレンジエン-1-イル等の  $C_4 -$ 、シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。中でもシクロヘキシル等の  $C_6 -$ 、シクロアルキル基が好ましい。

該アリアル基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-インダニル、5-インダニル等の  $C_6 -$ 、アリアル基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

$R^{b2}$  で示される「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」における「置換基」としては  $R^{b1}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として述べた「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げられる。

$R^{b2}$  で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては  $R^{b1}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として述べた「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

#### 【0043】

$R^{b3}$  で示されるハロゲン原子としては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

$R^{b3}$  で示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいフルファモイル基」および「スルホン酸由来のアシル基」は  $R^{b1}$  で示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいフルファモイル基」および「スルホン酸由来のアシル基」と同様なものがそれぞれ挙げられる。

$R^{b3}$  で示される「置換基を有していてもよい  $C_1 -$ 、アルキル基」における「 $C_1 -$ 、アルキル基」としてはたとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルなどが挙げられる。 $R^{b3}$  で示される「置換基を有していてもよい  $C_1 -$ 、アルコキシ基」における「 $C_1 -$ 、アルコキシ基」としては、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。

$R^{b3}$  で示される「置換基を有していてもよい  $C_1 -$ 、アルキル基」、「置換基を有していてもよい  $C_1 -$ 、アルコキシ基」における「置換基」としては  $R^{b1}$  で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における「置換基」である「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げられる。

$R^{b3}$  で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の  $C_1 -$ 、アルキル基等）、カルボン酸由来のアシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の  $C_1 -$ 、アルカノイ

ル)、例えばベンゾイル等の $C_7-1$ 。アリールカルボニル等)、スルホン酸由来のアシル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の $C_1-6$ 。アルキルスルホニル)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ 。アルコキシカルボニル(例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)等が挙げられるが、「置換基を有していてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、 $C_1-6$ 。アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等)などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1-6$ 。アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の $C_7-1$ 。アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6-1$ 。アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ基などが挙げられる。

【0044】

Xで示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシなど)などが挙げられる。

本発明の式(I I)で表わされる化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩など)等のほか、塩基との塩(たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、*tert*-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N, N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩)を形成していてもよい。

尚、一般式(I I)で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、塩、水和物も含め化合物(I I)と称する。

上記式(I I)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(I I)という)のなかでもつぎの化合物が好ましい。

(I I-1)  $R^{b, s}$  がハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-4$ 。アルキル基、置換基を有していてもよい $C_1-4$ 。アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基である化合物、

(I I-2)  $R^{b, s}$  が置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよいアリール基である化合物、

(I I-3)  $R^{b, s}$  が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有していてもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい $C_1-4$ 。アルコキシ基、4) 置換基を有していてもよい $C_1-4$ 。アルキルチオ基、5) 置換基を有していてもよい $C_2-6$ 。アルコキシカルボニル基、6) 置換基を有していてもよい $C_1-6$ 。アルカノイル基、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) ハロゲン原子、10) ニトロ基、11) シアノ基、12) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、13) 置換基を有していてもよいスルファモイル基および14) スルホン酸由来のアシル基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよい炭化水素基である化合物、

(I I-4)  $R^{b, s}$  が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有していてもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい $C_1-4$ 。アルコキシ基、4) 置換基を有していてもよい $C_1-4$ 。アルキルチオ基、5) 置換基を有していてもよい $C_2-6$ 。アルコキシカルボニル基、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ハロゲン原子、8)

ニトロ基および9) シアノ基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよい炭化水素基である化合物、

(I I-5)  $R^{b1}$  が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有していてもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい $C_1-$ 、アルキルチオ基、4) 置換基を有していてもよい $C_2-$ 、アルコキシカルボニル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) ハロゲン原子および7) ニトロ基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよい炭化水素基である化合物、

(I I-6)  $R^{b2}$  が置換基を有していてもよい環状炭化水素基である化合物、(I I-7)  $R^{b3}$  がハロゲン、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基またはスルホン酸由来のアシル基である化合物、

10

(I I-8)  $R^{b3}$  がハロゲンである化合物、

(I I-9)  $R^{b4}$  が水素原子である化合物、

(I I-10)  $n_b$  が0である化合物、

(I I-11)  $R^{b1}$  は第1群から選ばれた置換基を有していてもよい第3群から選ばれた炭化水素基を、 $R^{b2}$  は第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第10群から選ばれた環状炭化水素基または第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第4群から選ばれた複素環基を、 $R^{b3}$  はハロゲン原子、カルバモイル基、第11群から選ばれた1個を有していてもよいN-モノ置換カルバモイル基、第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれた1個を有していてもよいN、N-ジ置換カルバモイル基、第17群から選ばれた環状アミノカルボニル基、スルファモイル基、第11群から選ばれた1個を有していてもよいN-モノ置換スルファモイル基、第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれた1個を有していてもよいN、N-ジ置換スルファモイル基、第20群から選ばれた環状アミノスルホニル基、第15群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、第2群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_1-$ 、アルキル基、第2群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_1-$ 、アルコキシ基、第8群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基、第9群から選ばれた環状アミノ基、ニトロ基またはシアノ基である化合物

20

(上記において、

【0045】

第1群は

1) 第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第3群から選ばれた炭化水素基、2) 第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第4群から選ばれた複素環基、3) 第2群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_1-$ 、アルコキシ基、4) 第2群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_1-$ 、アルキルチオ基、5) 第2群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_2-$ 、アルコキシカルボニル基、6)  $C_1-$ 、アルカノイル基、7) 第8群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基、8) 第9群から選ばれた環状アミノ基、9) ハロゲン原子、10) ニトロ基、11) シアノ基 12) カルバモイル基、13) 第11群から選ばれた基で置換されたモノ置換カルバモイル基、14) 第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれた1個で置換されたジ置換カルバモイル基、15) 第17群から選ばれた環状アミノカルバモイル基、16) スルファモイル基、17) 第11群から選ばれた基で置換されたN-モノ置換スルファモイル基、18) 第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれた1個で置換されたN、N-ジ置換スルファモイル基、19) 第19群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、第2群は

30

40

1)  $C_1-$ 、アルコキシ基、2) ハロゲン原子、3)  $C_1-$ 、アルキル基、4)  $C_1-$ 、アルキニル基、5) アミノ基、6) 水酸基、7) シアノ基および8) アミジノ基、

第3群は

1)  $C_1-$ 、アルキル基、2)  $C_3-$ 、シクロアルキル基および3)  $C_6-$ 、アリール基、

第4群は

1) 第5群から選ばれた芳香族単環式複素環基、2) 第6群から選ばれた芳香族縮合複素環基および3) 第7群から選ばれた飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基、

50

## 第5群は

フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニル、

## 第6群は

ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジルおよび1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル、

【0046】

## 第7群は

オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニル、

## 第8群は

1)  $C_1-$ 。アルキル、2)  $C_1-$ 。アルカノイル、3)  $C_7-1$ 。アリールカルボニル、4) ハロゲン化されていてもよい $C_2-$ 。アルコキシカルボニル、5)  $C_1-$ 。アルキルイミドイル、6) ホルミルイミドイルおよび7) アミジノ、第9群は

1) 1-アゼチジニル、2) 1-ピロリジニル、3) 1-ピペリジニル、4) 4-モルホリニル、5) 1-ピペラジニルおよび6) 4位に $C_1-$ 。アルキル、 $C_7-1$ 。アラルキルまたは $C_6-1$ 。アリールを有していてもよい1-ピペラジニル、

## 第10群は

$C_3-$ 。シクロアルキル、1-インダニル、2-インダニル、 $C_3-$ 。シクロアルケニル、 $C_4-$ 。シクロアルカンジエニルおよび $C_6-1$ 。アリール、

## 第11群は

1) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_1-$ 。アルキル基、2) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_3-$ 。シクロアルキル基、3) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_6-1$ 。アリール基、4) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_7-1$ 。アラルキル基、5) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_1-$ 。アルコキシ基および6) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい第13群から選ばれた複素環基、

## 第12群は

1) 水酸基、2) アミノ基、3) 第16群から選ばれた基でモノまたはジ置換されたアミノ基、4) ハロゲン原子、5) ニトロ基、6) シアノ基、7) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-$ 。アルキル基および8) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-$ 。アルコキシ基、

## 第13群は

環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む1) 第5群および第6群から選ばれた芳香



族複素環基および2) 第7群から選ばれた飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基、

【0047】

第14群は

$C_1 -$ 。アルキル基、 $C_3 -$ 。シクロアルキル基および $C_7 -$ 。アラルキル基、

第15群は

1) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_1 -$ 。アルキルスルホニル、2) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_2 -$ 。アルケニルスルホニル、3) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_2 -$ 。アルキニルスルホニル、4) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_3 -$ 。シクロアルキルスルホニル、5) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_3 -$ 。シクロアルケニルスルホニル、10 6) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_6 -$ 。アリールスルホニルおよび7) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_7 -$ 。アラルキルスルホニル、

第16群は

$C_1 -$ 。アルキル基、 $C_1 -$ 。アルカノイル、 $C_7 -$ 。アリールカルボニルおよび $C_1 -$ 。アルキルスルホニル、

第17群は

1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボニルおよび第18群から選ばれた基で置換されていてもよい1-ピペラジニルカルボニル、20

第18群は

$C_1 -$ 。アルキル基、 $C_7 -$ 。アラルキル基および $C_6 -$ 。アリール基、

第19群は

第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_1 -$ 。アルキルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_2 -$ 。アルケニルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_2 -$ 。アルキニルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_3 -$ 。シクロアルキルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_3 -$ 。シクロアルケニルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_6 -$ 。アリールスルホニルおよび第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_7 -$ 。アラルキルスルホニル、30

【0048】

第20群は

1-アゼチジニルスルホニル、1-ピロリジニルスルホニル、1-ピペリジニルスルホニル、4-モルホリニルスルホニルおよび第18群から選ばれた基で置換されていてもよい1-ピペラジニルスルホニル、をそれぞれ示す。)、

(II-12)  $R^{b1}$  が第1群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_3 -$ 。シクロアルキル基または第1群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_6 -$ 。アリール基である化合物、

(II-13)  $R^{b1}$  が1) 置換基としてハロゲン原子、ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 -$ 。アルキル、 $C_1 -$ 。アルキルチオ、ニトロ、カルバモイル、スルファモイルまたは $C_1 -$ 。アルキルスルホニルを有していてもよい $C_6 -$ 。アリール基、2) 置換基として $\blacktriangle 1 \blacktriangledown C_2 -$ 。アルコキシカルボニル基または $\blacktriangle 2 \blacktriangledown$ 置換基として $C_1 -$ 。アルキルを有していてもよいフェニルを有していてもよい $C_1 -$ 。アルキル基または3) 置換基として $\blacktriangle 1 \blacktriangledown$ ハロゲン原子、 $\blacktriangle 2 \blacktriangledown$ ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 -$ 。アルキルまたは $\blacktriangle 3 \blacktriangledown$ ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 -$ 。アルコキシ基を有していてもよい $C_3 -$ 。シクロアルキル基、 $R^{b2}$  が置換基としてハロゲン原子、 $C_1 -$ 。アルキル、 $C_1 -$ 。アルコキシ、またはシアノを有していてもよいフェニル基、 $C_3 -$ 。シクロアルキル基またはピリジル基、 $R^{b3}$  が $\blacktriangle 1 \blacktriangledown$ ハロゲン原子、 $\blacktriangle 2 \blacktriangledown$ カルバモイル基、 $\blacktriangle 3 \blacktriangledown$ N原子上に $C_1 -$ 。アルキルおよび $C_3 -$ 。シクロアルキルの1または2個を有していてもよい 40 50

いスルファモイル基、第20群から選ばれた環状アミノスルホニル基、 $C_1-$ 。アルキルスルホニル基または $C_3-$ 。シクロアルキルスルホニル基、 $R^{b'4}$ が水素原子、 $n b$ が0または1、 $p b$ が0または1である上記(I I-12)記載の化合物、

(I I-14)  $R^{b'1}$ が1)置換基としてハロゲン原子、 $C_1-$ 。アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオまたはニトロを有していてもよいフェニル、2)ナフチル、3)置換基として $\blacktriangle 1 \blacktriangledown C_2-$ 。アルコキシカルボニル、 $\blacktriangle 2 \blacktriangledown$ フェニルまたは $\blacktriangle 3 \blacktriangledown 3$ -イロプロベニルフェニルを有していてもよい $C_1-$ 。アルキル基または4)シクロヘキシル基、 $R^{b'2}$ が置換基としてハロゲン原子、メチル、メトキシまたはシアノを有していてもよいフェニル基、シクロヘキシル基または3-ピリジル基、 $R^{b'3}$ が $\blacktriangle 1 \blacktriangledown$ ハロゲン原子、 $\blacktriangle 2 \blacktriangledown$ カルバモイル基、 $\blacktriangle 3 \blacktriangledown 4$ -モルホリニルスルホニル基または $\blacktriangle 4 \blacktriangledown$ メチルスルホニル基、 $R^{b'4}$ が水素原子、 $n b$ が0または1、 $p b$ が0または1である上記(I I-12)記載の化合物、

(I I-15)  $R^{b'1}$ が置換基としてハロゲン原子または $C_1-$ 。アルキルを有していてもよいフェニル基、 $R^{b'2}$ が置換基としてハロゲン原子またはメチルを有していてもよいフェニル基、 $R^{b'3}$ が $\blacktriangle 1 \blacktriangledown$ ハロゲン原子、 $\blacktriangle 2 \blacktriangledown$ カルバモイル基、 $\blacktriangle 3 \blacktriangledown$ N原子上に $C_1-$ 。アルキルおよび $C_3-$ 。シクロアルキルの1または2個を有していてもよいスルファモイル基、第20群から選ばれた環状アミノスルホニル基、 $C_1-$ 。アルキルスルホニル基または $C_3-$ 。シクロアルキルスルホニル基、 $R^{b'4}$ が水素原子、 $n b$ が0、 $p b$ が0または1である上記(I I-12)記載の化合物、

が好ましい。

【0049】

$R^{c'1}$ で示される炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。好ましくは脂肪族鎖式炭化水素基または脂環式炭化水素基である。

該脂肪族鎖式炭化水素基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。好ましくはアルキル基である。該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルプロピル、 $n$ -ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、 $n$ -オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等の $C_{1-11}$ 。アルキル基(好ましくは $C_{1-10}$ 。アルキル等)等が挙げられる。該アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロベニル、2-メチルアリル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ 。アルケニル基等が挙げられる。該アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ 。アルキニル基が挙げられる。

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。好ましくはシクロアルキル基である。該シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_3-11$ 。シクロアルキル(好ましくは $C_3-10$ 。シクロアルキル等)等、また1-インダニル、2-インダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シク

10

20

30

40

50

ロペンテン-1-イル等の $C_5-$ 。シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルカンジエニル基としては、例えば2, 4-シクロペンタンジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等の $C_4-$ 。シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。

#### 【0050】

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-インダニル、5-インダニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

$R^{c2}$ で示される炭素数2以上の炭化水素基としては、 $R^{c1}$ で示される炭化水素基のうち炭素数2以上のものが挙げられる。好ましくは $R^{c1}$ で述べたもののうち、 $C_2-$ 。アルキルおよび $C_3-$ 。シクロアルキルである。

$R^{c1}$ と $R^{c2}$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成する場合、このような環としては、1個の窒素原子の他にさらに窒素原子、酸素原子、イオウ原子を含む環であってもよく、その例としてはたとえば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、ヘプタメチレンイミノ、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどの単環、2-イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリル、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イルなどの縮合環、インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イルなどのスピロ環などの環状アミノ基が挙げられ、該環状アミノ基は該環上の化学的に可能な位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよい。

該置換基としては、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、および一般式： $-Y^c R^{c'}$ （式中、 $R^{c'}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $Y^c$ は結合手（単結合）、 $-CR^{c'b}R^{c'c}-$ 、 $-COO-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NR^{c'b}-$ 、 $-CS-NR^{c'b}-$ 、 $-CO-S-$ 、 $-CS-S-$ 、 $-CO-NR^{c'b}-C$ 、 $O-NR^{c'c}-$ 、 $-C(=NH)-NR^{c'b}-$ 、 $-NR^{c'b}-$ 、 $-NR^{c'b}-CO-$ 、 $-NR^{c'b}-CS-$ 、 $-NR^{c'b}-CO-NR^{c'c}-$ 、 $-NR^{c'b}-CS-NR^{c'c}-$ 、 $-NR^{c'b}-CO-O-$ 、 $-NR^{c'b}-CS-O-$ 、 $-NR^{c'b}-CO-S-$ 、 $-NR^{c'b}-CS-S-$ 、 $-NR^{c'b}-C(=NH)-NR^{c'c}-$ 、 $-NR^{c'b}-SO_2-$ 、 $-NR^{c'b}-NR^{c'c}-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-O-CS-$ 、 $-O-CO-O-$ 、 $-O-CO-NR^{c'b}-$ 、 $-O-C(=NH)-NR^{c'b}-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-NR^{c'b}-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-S-CS-$ 、 $-S-CO-NR^{c'b}-$ 、 $-S-CS-NR^{c'b}-$ 、 $-S-C(=NH)-NR^{c'b}-$ などを示し、 $R^{c'b}$ 、 $R^{c'c}$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基等を示す）で表される基などが挙げられる。

#### 【0051】

$R^{c'}$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基の「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。これらの脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基としては $R^{c1}$ で示される脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基として述べたものがそれぞれ挙げられる。また該炭化水素基の置換基としては、後述の $R^{c3}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基として述べたものが挙げられる。

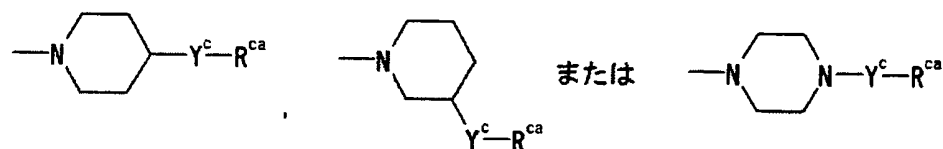
前記 $R^{c'}$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、後述の $R^{c3}$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

前記  $R^{c \cdot b}$  および  $R^{c \cdot c}$  で示される置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基としては後述の  $R^{c \cdot 3}$  で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基としてのべたものが挙げられる。

$R^{c \cdot 1}$  および  $R^{c \cdot 2}$  としては、両者が結合して窒素原子と共に置換基を有していてもよい複素環を形成しているのが好ましい。

さらに好ましくは、 $NR^{c \cdot 1} R^{c \cdot 2}$  が式：

【化37】



(式中、 $Y^c$  および  $R^{c \cdot a}$  は前記と同意義である) で示される基のときである。ここで、 $Y^c$  と  $R^{c \cdot a}$  は前記と同意義を示すが、 $R^{c \cdot a}$  は特に置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基が好ましい。

$Y^c R^{c \cdot a}$  としては置換基を有していてもよいベンジル基が特に好ましい。

また  $NR^{c \cdot 1} R^{c \cdot 2}$  としては置換基を有していてもよい4-ベンジル-1-ピペリジニル基が特に好ましい。

【0052】

$R^{c \cdot 3}$  で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における炭化水素基としては  $R^{c \cdot 1}$  で示される炭化水素基と同様なものが挙げられ、なかでも  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、アリール基が好ましい。これらの例も  $R^{c \cdot 1}$  で述べたものが挙げられる。

$R^{c \cdot 3}$  で示される置換基を有していてもよい複素環基における複素環基としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基(例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基)及び芳香族縮合複素環基[例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フトラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1

、2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）などが挙げられる。

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

10

### 【0053】

R<sup>6, 8</sup>で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基およびR<sup>6, 8</sup>で示される置換基を有していてもよい複素環基における置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいイミドイル基、置換基を有していてもよいアミジノ基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、シアノ基、ニトロ基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。

20

置換基としての「置換基を有していてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6</sub>-、<sub>10</sub>、アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等のC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル基等）、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

30

置換基としての「置換基を有していてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル基等が挙げられる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルケニル基等が挙げられる。ここで、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

40

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

50

## 【0054】

置換基としての「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC<sub>2</sub>-。アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

10

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC<sub>2</sub>-。アルキニル基が挙げられる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

20

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基）及び芳香族縮合複素環基〔例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フトラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチエニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）〕などが挙げられる。

30

40

## 【0055】

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」が有していてもよい置換基として

50

は、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_1 -$ 。アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_1 -$ 。アルカノイル、ベンゾイル等）等が挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよいイミドイル基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基を有していてもよい水酸基」及び「置換基を有していてもよいチオール基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 -$ 。アルキル基等）、アシル基（例えば $C_1 -$ 。アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、 $C_2 -$ 。アルキルスルホニル（例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル等）、 $C_3 -$ 。アリールスルホニル（例えばベンゼンスルホニル、 $p$ -トルエンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 -$ 。アルコキシカルボニル（例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）等が挙げられるが、置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換基を有していてもよいイミドイル基（例えば、 $C_1 -$ 。アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等）などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 -$ 。アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_7 -$ 。アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{10} -$ 。アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、 $N$ -モノ置換カルバモイル基及び $N$ ,  $N$ -ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

#### 【0056】

「 $N$ -モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 -$ 。アルキル基等）、シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_3 -$ 。シクロアルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{10} -$ 。アリール基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_7 -$ 。アラルキル基、好ましくはフェニル- $C_1 -$ 。アルキル基等）、複素環基（例えば前記した $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基としての「複素環基」と同様のもの等）等が挙げられる。該低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 -$ 。アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_1 -$ 。アルカノイル、ベンゾイル等）等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換基を有していてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換基を有していてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 -$ 。アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、

n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の $C_1-$ 。アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

「N, N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1-$ 。アルキル基等）、 $C_3-$ 。シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_7-1$ 。アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_1-$ 。アルキル基等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成する場合もあり、このような場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1-$ 。アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_7-1$ 。アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6-1$ 。アリール基等）等を有してもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

【0057】

「置換基を有してもよいチオカルバモイル基」の置換基としては、前記した「置換基を有してもよいカルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

「置換基を有してもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイルの他、N-モノ置換スルファモイル基及びN, N-ジ置換スルファモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換スルファモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N-モノ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

「N, N-ジ置換スルファモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N, N-ジ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては遊離のカルボキシル基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の $C_1-$ 。アルコキシカルボニル基等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_1-$ 。アルコキシカルボニル基等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等の $C_7-1, 2$ 。アリールオキシカルボニル基等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の $C_7-1$ 。アラルキルオキシカルボニル基等（好ましくは、 $C_6-1$ 。アリール- $C_1-$ 。アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有してもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用



いられる。

置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したものが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ビバロイル等のC<sub>1</sub>-。アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基」及び「置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基」におけるアルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-。アルキル基等の低級アルキル基が挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基」及び「置換基を有していてもよいアリールスルホニル基」におけるアリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6</sub>-<sub>14</sub>アリール基等が挙げられる。

これらのアルキル、アリールの置換基としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1</sub>-。アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等のC<sub>1</sub>-。アルキル基等）、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

#### 【0058】

R<sup>4</sup>で示される置換基を有していてもよい炭化水素基はR<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよい炭化水素基と同様なものが挙げられ、またR<sup>4</sup>で示される置換基を有していてもよい複素環基はR<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよい複素環基と同様なものが挙げられる。

E<sup>1</sup>で示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基としては例えば、メチレン、エチレン等のC<sub>1</sub>-。アルキレン、エテニレン等のC<sub>2</sub>-。アルケニレン、エチニレン等のC<sub>2</sub>-。アルキニレン等が挙げられる。好ましいものはC<sub>1</sub>-。アルキレンであり、もっとも好ましいものはトリメチレンである。

該2価の炭化水素基の置換基は、オキシ基以外のものであればよく、その具体例としては、たとえば、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール（メルカプト）基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素など）、ニトロ、シアノなどが挙げられる。置換基の数が1～3であってもよい。これらの置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、エステル化基を有していてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール（メルカプト）基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基は、前記R<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

J<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよいメチン基における置換基としては前記R<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

#### 【0059】

Q<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよい2価のC<sub>1</sub>-。鎖状炭化水素基にお

ける2価の $C_1-$ 、鎖状炭化水素基としては、 $E^\circ$ で示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基のうち、炭素数1~3のものが挙げられる。

$Q^\circ$ および $R^\circ$ で示される置換基を有していてもよい2価の $C_1-$ 、鎖状炭化水素基における置換基としては、 $E^\circ$ で示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における置換基と同様なものが挙げられる。

$R^\circ$ で示されるカルボキシ基またはスルホン酸基の塩としては、たとえばナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属との塩、たとえばカルシウム、マグネシウム、ストロンチウムなどのアルカリ土類金属との塩の他、アンモニウム塩などが挙げられる。

式(III)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(III)という)のなかでも次の化合物が好ましい。

(III-1)  $R^{1^\circ}$ が $C_1-$ 、アルキル基または $C_3-$ 、シクロアルキル基で $R^{2^\circ}$ が $C_2-$ 、アルキル基または $C_3-$ 、シクロアルキル基であるか、または $R^{1^\circ}$ と $R^{2^\circ}$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成しており、 $R^{3^\circ}$ が置換基を有していてもよい $C_1-$ 、アルキル基、置換基を有していてもよい $C_3-$ 、シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基で、 $R^{4^\circ}$ が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3-$ 、シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基で、 $E^\circ$ がオキシ基以外の置換基を有していてもよい $C_2-$ 、アルキレン基で、 $G^\circ$ がCOまたは $SO_2$ で、 $J^\circ$ が窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基で、 $Q^\circ$ および $R^\circ$ がそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい $C_1-$ 、アルキレン基である化合物、

(III-2)  $R^{1^\circ}$ と $R^{2^\circ}$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成している化合物、

(III-3) 置換基を有していてもよい環がそれぞれ置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基または1-ピペラジニル基である上記(III-2)記載の化合物、

(III-4) 1-ピペリジニル基または1-ピペラジニル基の置換基が(1)ベンゼン環にハロゲンを有していてもよいフェニル- $C_1-$ 、アルキル、(2)ヒドロキシを有していてもよいジフェニルメチル、(3)ベンゼン環にハロゲンを有していてもよいベンゾイル、(4)2-フェニルエテン-1-イル、(5)ハロゲンを有していてもよいフェニル、(6)ヒドロキシ、(7)フェノキシまたは(8)ベンジルオキシである上記(III-3)記載の化合物、

(III-5) 置換基を有していてもよい環が置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基である上記(III-2)記載の化合物、

(III-6) 1-ピペリジニル基の置換基がベンゼン環にハロゲンを有していてもよいベンジル基である上記(III-5)記載の化合物、

(III-7)  $R^{3^\circ}$ が(1) $C_1-$ 、アルキル基、(2) $C_3-$ 、シクロアルキル基、(3)ヒドロキシ基を有していてもよいベンジル基、(4)ナフチルメチル基、(5)置換基として▲1▼ハロゲンを有していてもよい $C_1-$ 、アルキル、▲2▼ハロゲンを有していてもよい $C_1-$ 、アルコキシ、▲3▼フェニル、▲4▼シアノ、▲5▼ベンジルオキシまたは▲6▼ハロゲン原子を有していてもよいフェニル基、(6)ナフチル基、(7)インダニル基または(8)テトラヒドロナフチル基である化合物、

(III-8)  $R^{3^\circ}$ が置換基として $C_1-$ 、アルキルもしくはハロゲンを有していてもよいフェニル基である化合物、

(III-9)  $E^\circ$ がヒドロキシを有していてもよい $C_2-$ 、ポリメチレンである化合物、

(III-10)  $R^{4^\circ}$ が(1)水素原子、(2)▲1▼ハロゲン、▲2▼ピリジル、▲3▼モルホリノ、▲4▼フリル、▲5▼エチニルまたは▲6▼ $C_3-$ 、シクロアルキルを有していてもよい $C_1-$ 、アルキル、(3)ベンゼン環に▲1▼ハロゲン、▲2▼ $C_1-$ 、アルキル、▲3▼ハロゲン- $C_1-$ 、アルキルまたは▲4▼ $C_1-$ 、アルコキシを有し

ていてもよいフェニル- $C_1-$ 、アルキルまたは(4) $C_3-$ 、シクロアルキルである化合物、

(III-11)  $R^{c'}$  が▲1▼置換基としてハロゲンまたはフリルを有していてもよい $C_1-$ 、アルキル基または▲2▼ベンゼン環にハロゲンを有していてもよいベンジル基である化合物、

(III-12)  $-N(R^{c'})R^{c'}$  が置換基を有していてもよい1-ビペリジニル基、 $E^c$  がトリメチレン基、 $R^{c'}$  が置換基を有していてもよいフェニル基、 $G^c$  がCO、 $J^c$  がCHで、かつ $Q^c$  および $R^c$  がそれぞれメチレン基である化合物、  
が好ましい。

【0060】

上記式中、 $B^d$  で表される $-NR^{d'}$ 、 $-SO_2-$ および $-NR^{d'}$ 、 $-CO-$ 中、 $R^{d'}$  で示される $C_1-$ 、アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが、 $C_2-$ 、アルケニル基としてはビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ヘキセニルなどが、 $C_3-$ 、シクロアルキル基としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどが挙げられる。

$R^{d'}$  で示されるハロゲン原子としてはたとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、 $C_1-$ 、アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが、 $C_2-$ 、アルケニル基としては、たとえばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルなどが、 $C_3-$ 、アルカノイル基としては、たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどが、 $C_1-$ 、アルコキシ基としては、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシなどが挙げられる。

$R^{d'}$  で示されるハロゲンとしてはたとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

$R^{d'}$  で示される「置換基としてハロゲンまたは $C_1-$ 、アルコキシを有していてもよい $C_1-$ 、アルキル」における $C_1-$ 、アルキルとしては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、置換基としてのハロゲンとしては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、また置換基としての $C_1-$ 、アルコキシとしては、たとえばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなどが挙げられる。

$R^{d'}$  で示される「置換基としてハロゲンまたは $C_1-$ 、アルコキシを有していてもよい $C_1-$ 、アルコキシ」における $C_1-$ 、アルコキシとしては、たとえばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなどが挙げられ、置換基としてのハロゲンとしては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、また置換基としての $C_1-$ 、アルコキシとしては、たとえばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなどが挙げられる。

$R^{d'}$  で示される $C_1-$ 、アルカノイルアミノとしては、たとえばホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどが挙げられる。

$R^{d'}$  で表される $SO_2$ 、 $NR^{d'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $CONR^{d'}$ 、 $R^{d'}$  および $NR^{d'}$ 、 $R^{d'}$  中、 $R^{d'}$  および $R^{d'}$  で示される「置換基としてハロゲンまたは $C_1-$ 、アルコキシを有していてもよい $C_1-$ 、アルキル基」としては、 $R^{d'}$  で示される「置換基としてハロゲンまたは $C_1-$ 、アルコキシを有していてもよい $C_1-$ 、アルキル」と同様のものが挙げられ、「置換基としてハロゲンまたは $C_1-$ 、アルコキシを有していてもよい $C_3-$ 、シクロアルキル基」としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどが挙げられ、置換基としてのハロゲンとしては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、また置換基としての $C_1-$ 、アルコキシとして

は、たとえばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。

#### 【0061】

$R^{d,2}$  で表される  $SO_2$ 、 $NR^{d,b}$ 、 $R^{d,c}$ 、 $CONR^{d,b}$ 、 $R^{d,c}$  および  $NR^{d,b}$ 、 $R^{d,c}$  中、 $R^{d,b}$  と  $R^{d,c}$  が結合して窒素原子と共に環状アミノ基を形成する場合、該環状アミノ基としては、たとえば1) 1-アゼチジニル、2) 1-ピロリジニル、3) 1-ピペリジニル、4) 4-モルホリニル、5) 1-ピペラジニルおよび6) 4位に  $C_{1-6}$ 。アルキル (たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、 $C_{7-10}$ 。アラルキル (たとえばベンジル、フェネチルなど) または  $C_{6-10}$ 。アリール (たとえばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど) を有していてもよい1-ピペラジニルなどが挙げられる。

$R^{d,2}$  で表される  $NR^{d,a}-SO_2$ 、 $R^{d,d}$  中、 $R^{d,a}$  は  $B^d$  で表される  $-NR^{d,a}-SO_2-$  および  $-NR^{d,a}-CO-$  における  $R^{d,a}$  の定義と同じである。 $R^{d,2}$  で表される  $SO_2$ 、 $R^{d,d}$  および  $NR^{d,a}-SO_2$ 、 $R^{d,d}$  中、 $R^{d,d}$  で示される  $C_{1-6}$ 。アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが、 $C_{7-10}$ 。シクロアルキル基としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどがそれぞれ挙げられる。

式 (IV)、(IIId) および (IVd) において、 $A^d$  で表される式 (d1)、(d2)、(d3)、(d4)、(d5) および (d6) 中、 $R^{d,3}$  で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、たとえば  $C_{1-6}$ 。アルキル (たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、 $C_{7-10}$ 。アルケニル (たとえばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ヘキセニルなど)、 $C_{2-6}$ 。アルキニル (たとえばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、5-ヘキシニルなど)、 $C_{3-6}$ 。シクロアルキル (たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなど)、 $C_{6-10}$ 。アリール (たとえばフェニル、ナフチルなど) などが挙げられる。

該炭化水素基の置換基としては、たとえばハロゲン (たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-4}$ 。アルコキシ (たとえばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなど)、フェニル、 $C_{1-6}$ 。アルキル (たとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ 。アルカノイルアミノ (たとえばホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど)、カルバモイル、スルファモイルなどが挙げられる。上記の中でも、該炭化水素基が  $C_{1-6}$ 。アルキル、 $C_{2-6}$ 。アルケニルまたは  $C_{2-6}$ 。アルキニル、であるとき、その置換基としてはハロゲン、 $C_{1-4}$ 。アルコキシおよびフェニルが好ましく、該炭化水素基が  $C_{3-6}$ 。シクロアルキルであるとき、その置換基としてはハロゲン、 $C_{1-6}$ 。アルキルおよび  $C_{1-4}$ 。アルコキシが好ましく、該炭化水素基が  $C_{6-10}$ 。アリールであるとき、その置換基としてはハロゲン、 $C_{1-6}$ 。アルキル、 $C_{1-4}$ 。アルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ 。アルカノイルアミノ、カルバモイルおよびスルファモイルが好ましい。

#### 【0062】

$R^{d,5}$  で示される置換基を有していてもよい  $C_{1-4}$ 。アルコキシ基における  $C_{1-4}$ 。アルコキシとしては、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシなどが挙げられ、 $R^{d,5}$  で示される置換基を有していてもよい  $C_{1-4}$ 。アルコキシ基における置換基としてはたとえばハロゲン (たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、フェニルなどが挙げられる。

$R^{d,5}$  で示される置換基を有していてもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基の他、たとえば  $C_{1-6}$ 。アルキルアミノ (たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*t*-ブチルアミノ、ペンチル

10

20

30

40

50

ルアミノ、ヘキシルアミノなど)、ジ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)アミノ(たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなど)、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシアミノ(たとえばメトキシアミノ、エトキシアミノ、n-プロポキシアミノ、イソプロポキシアミノ、n-ブトキシアミノ、イソブトキシアミノ、sec-ブトキシアミノ、tert-ブトキシアミノなど)などが挙げられる。

R<sup>d4</sup> および R<sup>d5</sup> で示される C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

R<sup>d6</sup> で示される C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル基としては、たとえばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ヘキセニルなどが挙げられる。

式(IV)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(IV)という)のなかでも次の化合物が好ましい。

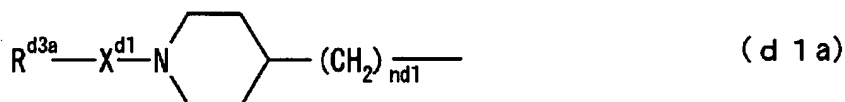
(IV-1) R<sup>d3</sup> が 1) 置換基としてハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシまたはフェニルを有していてもよい C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基、2) C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル基、3) C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル基、4) 置換基としてハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたは C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシを有していてもよい C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル基、5) 置換基としてハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルカノイルアミノ、カルバモイルまたはスルファモイルを有していてもよい C<sub>6</sub>-<sub>1</sub>アリール基、基 6) 置換基としてハロゲンまたはフェニルを有していてもよい C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ基または 7) 置換基として 1 または 2 個の C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたは C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシを有していてもよいアミノ基である化合物、

(IV-2) R<sup>d3</sup> が 1) C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基、2) C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル基、3) C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル基、4) C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ基または 5) 置換基として C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたは C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシを有していてもよいアミノ基、X<sup>d1</sup> が -SO<sub>2</sub>- または -COO-、nd が 1 または 2、md が 0、1、または 2、R<sup>d4</sup> および R<sup>d5</sup> がそれぞれ同一または異なって水素原子またはメチル基、R<sup>d6</sup> がヒドロキシ基、メチル基または C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル基および rd が 3 である化合物、

(IV-3) A<sup>d</sup> が

【0063】

【化38】



または



(ただし、R<sup>d3</sup> は C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基を、X<sup>d1</sup> は -SO<sub>2</sub>- または -COO- を、nd は 1 または 2 を、R<sup>d6</sup> はヒドロキシ基またはメチル基をそれぞれ示す) で表され

る基、 $r_d$ が3、 $B^d$ が $-CH_2-$ 、 $p_d$ および $q_d$ がそれぞれ0、1または2、 $R^{d,1}$ がハロゲン原子、メチル基、 $R^{d,2}$ がハロゲン、 $C_1-$ 、アルコキシ、ニトロ、 $C_1-$ 、アルカノイルアミノ、 $SO_2NR^{d,b}R^{d,c}$ 、 $SO_2R^{d,d}$ 、 $CONR^{d,b}R^{d,c}$ 、 $NR^{d,b}R^{d,c}$ または $NR^{d,b}-SO_2R^{d,d}$ （ただし、 $R^{d,b}$ は水素原子、 $C_1-$ 、アルキル基、 $C_2-$ 、アルケニル基または $C_3-$ 、シクロアルキル基、 $R^{d,b}$ および $R^{d,c}$ は同一または異なって水素原子、 $C_1-$ 、アルキル基または $C_3-$ 、シクロアルキル基を示すか、または $R^{d,b}$ と $R^{d,c}$ が結合して窒素原子と共に環状アミノ基を形成していてもよく、 $R^{d,d}$ は $C_1-$ 、アルキル基または $C_3-$ 、シクロアルキル基を示す）である化合物、などが好ましい。

上記式(e I)中、 $R^{e,1}$ で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタンジエン、シクロヘキサンジエンなどの5～6員の脂肪族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環などから水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられるが、なかでも、「5～6員環」としては、ベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン（好ましくは、6員環）などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

#### 【0064】

$R^{e,1}$ で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。

$R^{e,1}$ の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

$R^{e,1}$ の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1～10のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-$ 、アルキル、好ましくは低級( $C_1-$ )アルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1-$ 、アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1-$ 、アルキルアミノ、ジ $C_1-$ 、アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1-$ 、アルコキシルカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-$ 、アルキルカルバモイル、ジ $C_1-$ 、アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロ

エトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0065】

$R^{*1}$ の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ シクロアルキルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0066】

$R^{*1}$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級( $C_1 - 6$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2)置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ シクロアルキル；テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの1~2個のヘテロ原子を含有する飽和の5~6員複素環基など(好ましくはテトラヒドロピラニルなど)；などが挙げられる)；

(3)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_2 - 6$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4)置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5)置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル- $C_1 - 4$ アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(6)ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2~4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる)；

(7)置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などの置換基が挙げられ、

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、および (7) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1-$ 、アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1-$ 、アルキルアミノ、ジ $C_1-$ 、アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシ、 $C_1-$ 、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-$ 、アルキルカルバモイル、ジ $C_1-$ 、アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど；好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ)、ホルミル、 $C_2-$ 、アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-$ 、アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、置換されていてもよい5~6員の芳香族複素環 [例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環など；該複素環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-$ 、アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-$ 、アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。] などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0067】

$R^{*1}$  の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 $R^{*1}$  の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

(1) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-10$ 、アルキル、好ましくは低級 ( $C_1-6$ ) アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ 、シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル- $C_1-4$ 、アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) が挙げられる) などが好ましく、

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアラルキル、および (4) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1-$ 、アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1-$ 、アルキルアミノ、ジ $C_1-$ 、アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリ



ジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1-$ 、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-$ 、アルキルカルバモイル、ジ $C_1-$ 、アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ- $C_1-$ 、アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-$ 、アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-$ 、アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。 10

$R^{*1}$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 $R^{*1}$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-10$ 、アルキル、好ましくは低級( $C_1-6$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる)； 20

(3)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級( $C_2-6$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4)置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5)ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2～4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1～4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる)； 30

(6)置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などが好ましく、

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアシル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-$ 、アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-$ 、アルキルアミノ、ジ $C_1-$ 、アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1-$ 、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-$ 、アルキルカルバモイル、ジ $C_1-$ 、アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ- $C_1-$ 、アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-$ 、アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-$ 、アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。 50

また、 $R^{*1}$  の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基（例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など）を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$  アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員環の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシ- $C_1 - 4$  アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$  アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

#### 【0068】

$R^{*1}$  の置換基としての置換されていてもよいアシルとしては、

- (1) 水素；
- (2) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$  アルキル、好ましくは低級（ $C_1 - 6$ ）アルキルなどが挙げられる）；
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$  シクロアルキルなどが挙げられる）；
- (4) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル（allyl）、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_2 - 6$ ）アルケニルなどが挙げられる）；
- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；
- (6) 置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基（例えば、フェニル、ビリジルなどが挙げられる）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）が挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$  アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル

、 $C_1 - 4$ 、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ 、アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ 、アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ 、アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ 、アルコキシ- $C_1 - 4$ 、アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ 、アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ 、アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

$R^{*1}$  の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、

10

(1) 水素；

(2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ 、アルキル、好ましくは低級( $C_1 - 6$ )アルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ 、シクロアルキルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_2 - 6$ )アルケニルなどが挙げられる)；

20

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)などがカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級( $C_1 - 6$ )アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど)などが挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1 - 4$ 、アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ 、アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ 、アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ 、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ 、アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ 、アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ 、アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ 、アルコキシ- $C_1 - 4$ 、アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ 、アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ 、アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

30

40

【0069】

$R^{*1}$  の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル等の5~6員の同素または複素環芳香族基、ベンゾ

50

フラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$  アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$  アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

かかる $R^{*1}$ の置換基は、1～4個（好ましくは、1～2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、 $R^{*1}$ で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレン（例、トリメチレン、テトラメチレンなど）、低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンオキシ（例、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-C(CH_3)(CH_3)-CH_2-CH_2-$ など）、低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンチオ（例、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-C(CH_3)(CH_3)-CH_2-CH_2-$ など）、低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ など）、低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンジチオ（例、 $-S-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-S-$ など）、オキシ低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンアミノ（例、 $-O-CH_2-NH-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-NH-$ など）、オキシ低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンチオ（例、 $-O-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-S-$ など）、低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンアミノ（例、 $-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など）、低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンジアミノ（例、 $-NH-CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など）、チア低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンアミノ（例、 $-S-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-NH-$ など）、低級（ $C_2 - 6$ ）アルケニレン（例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ など）、低級（ $C_4 - 6$ ）アルカジエニレン（例、 $-CH=CH-CH=CH-$ など）などを形成していてもよい。

さらに、 $R^{*1}$ の置換基2個が互いに結合して形成する2価の基は、 $R^{*1}$ で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基（ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基など）を1～3個有していてもよい。

【0070】

$R^{*1}$ で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化または低級（ $C_1 - 4$ ）アルコキシ化されていてもよい低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル（例、メチル、エチル、*t*-ブチル、トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、ハロゲン化または低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ化されていてもよい低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン (例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、1~2個の低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル、ホルミルまたは低級 ( $C_2 - 4$ ) アルカノイルで置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、5~6員の環状アミノ基 (例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど) などが挙げられる。

$X^{*1}$  および  $X^{*2}$  で示される「直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基」としては、例えば、 $-(CH_2)_{e a'} - [e a'$  は1~4の整数 (好ましくは1~2の整数) を示す]、 $-(CH_2)_{e b'} - X^{*3} - [e b'$  は0~3の整数 (好ましくは0~1の整数) を示し、 $X^{*3}$  は置換されていてもよいイミノ基 (例、低級 ( $C_1 - 6$ ) 低級アルキル、低級 ( $C_3 - 7$ ) シクロアルキル、ホルミル、低級 ( $C_2 - 7$ ) 低級アルカノイル、低級 ( $C_1 - 6$ ) 低級アルコキシカルボニルなどで置換されていてもよいイミノ基など)、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子 (例、 $-S(O)_{em} - (em$  は0~2の整数を示す) など) を示す]、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-SO_2-NH-$  などが挙げられる。これらの基が  $W^*$  と結合するのは、左右何れの結合手であってもよいが、 $X^{*1}$  の場合、右側の結合手を介して  $W^*$  と結合するのが好ましく、 $X^{*2}$  の場合、左側の結合手を介して  $W^*$  と結合するのが好ましい。

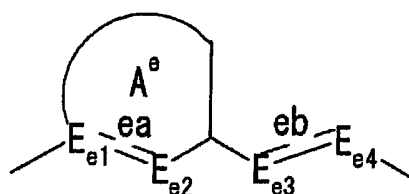
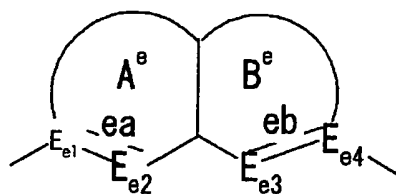
$X^{*1}$  としては、結合手、 $-(CH_2)_{e b'} - O - [e b'$  は0, 1または2の整数 (好ましくは0~1の整数) を示す]、 $-C \equiv C-$  などが好ましく、結合手がさらに好ましい。

$X^{*2}$  としては、 $-(CH_2)_{e a'} - [e a'$  は1~2の整数を示す]、 $-(CH_2)_{e b'} - X^{*3} - [e b'$  は0~1の整数を示し、 $X^{*3}$  は置換されていてもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す]、 $-CH=CH-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-SO_2-NH-$  などが好ましく、 $-CO-NH-$  がさらに好ましい。

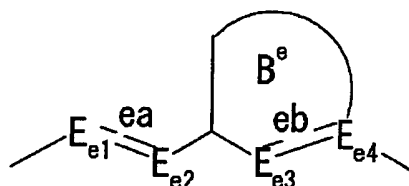
【0071】

上記式 (e I) 中、 $W^*$  で示される式：

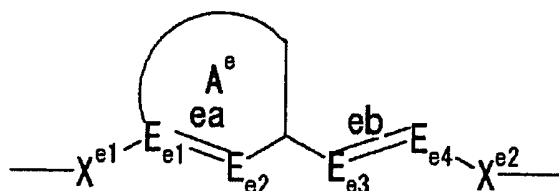
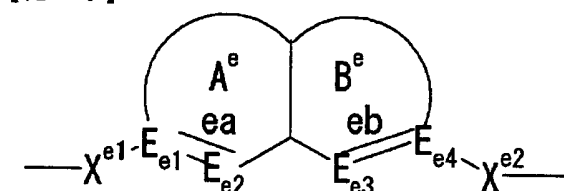
【化39】



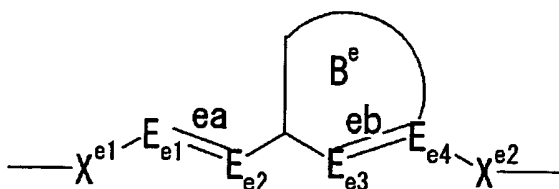
および



(式中、環A<sup>e</sup> および環B<sup>e</sup> はそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、E<sub>e1</sub> およびE<sub>e2</sub> はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、E<sub>e3</sub> およびE<sub>e4</sub> はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子(例、-S(O)<sub>m</sub>- (emは0～2の整数を示す) など) または酸素原子を示し、eaおよびebはそれぞれ単結合または二重結合であることを示す) で表される2個の基は、それぞれ



および



(式中の各記号は前記と同意義) のような様式で隣接するX<sup>e1</sup> およびX<sup>e2</sup> と結合していることを示す。

上記式(e1)中、A<sup>e</sup> で示される「置換されていてもよい5～7員環」の「5～7員環 50

」としては、 $C_5$  - , シクロアルカン (例、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等)、 $C_5$  - , シクロアルケン (例、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン等)、 $C_5$  - , シクロアルカジエン (例、2, 4-シクロペンタジエン、2, 4-シクロヘキサジエン、2, 5-シクロヘキサジエン等) などの5~7員 (好ましくは5~6員) の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素; ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素; 酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種 (好ましくは1ないし2種) を少なくとも1個 (好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個) 含む5~7員の芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環 (脂肪族複素環) 等; などが挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5~6員の芳香族単環式複素環 (例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等) などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエピン、アゼピン等の5~7員 (好ましくは5~6員) の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環 (脂肪族複素環) など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した5~6員の非芳香族複素環などが挙げられる。

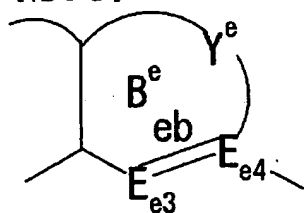
#### 【0072】

$A^*$  で示される「置換されていてもよい5~7員環」の「5~7員環」としては、5~6員の芳香環が好ましく、さらにベンゼン、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン (好ましくは、6員環) などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

$A^*$  で示される「置換されていてもよい5~7員環」の「5~7員環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^{*1}$  で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。また、かかる $A^*$  の置換基は、1~4個 (好ましくは、1~2個) 同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよく、 $E_{e1}$  および  $E_{e2}$  で示される位置あるいはその他の位置の何れであつても、置換可能な位置であればいずれの位置に置換基を有していてもよい。

上記式 (e I) 中、 $B^*$  で示される「置換されていてもよい5~7員環」の「5~7員環」としては、例えば

#### 【化41】



で表される、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい5~7員環などが挙げられる。

#### 【0073】

上記式中、 $Y^*$  で示される2価の基は、環 $B^*$  が置換されていてもよい5~7員環を形成する2価の基を示し、例えば、

(1)  $-(CH_2)_{e1}-O-(CH_2)_{e2}-$  ( $e1$  および  $e2$  は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 $e1$  および  $e2$  との和は2以下である)、  
 $-O-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-O-$ 、

(2)  $-(CH_2)_{b1}-S(O)_m-(CH_2)_{b2}-$  ( $e_m$ は0~2の整数を示し、 $e_{b1}$ および $e_{b2}$ は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 $e_{b1}$ および $e_{b2}$ との和は2以下である)、

$-S(O)_m-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-S(O)_m-$ 、

(3)  $-(CH_2)_{d1}-(e_{d1}$ は1, 2または3を示す)、 $-CH_2-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=$ 、

(4)  $-(CH_2)_{e1}-NH-(CH_2)_{e2}-$  ( $e_1$ および $e_2$ は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 $e_1$ および $e_2$ との和は2以下である)、 $-NH-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-NH-$ 、 $-(CH_2)_6-(N=CH)-(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_7-(CH=N)-(CH_2)_6-$  ( $e_6$ および $e_7$ はいずれかが0を示し、他方は0または1を示す)、 $-(CH_2)_8-(N=N)-(CH_2)_9-$  ( $e_8$ および $e_9$ はいずれかが0を示し、他方は0または1を示す) などが挙げられる。具体的には、例えば、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、 $-S(O)_m-$  ( $e_m$ は0~2の整数を示す)、 $-S(O)_m-CH_2-$  ( $e_m$ は0~2の整数を示す)、 $-S(O)_m-CH_2-CH_2-$  ( $e_m$ は0~2の整数を示す)、 $-S(O)_m-CH=CH-$  ( $e_m$ は0~2の整数を示す)、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-N=N-$  (それぞれ、環A<sup>\*</sup>を起点とした結合を示す) などの2価の基が挙げられる。

また、該2価の基は、置換基を有していてもよく、該置換基としては、R<sup>\*1</sup>で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられるが、なかでも、低級(C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>)アルキル(例、メチル、エチル、プロピルなど)、フェニル、オキソ、水酸基などが好ましい。さらに、該2価の基としては、 $-O-C(O)-$  (環A<sup>\*</sup>を起点とした結合を示す) などのようなものでもよい。かかる2価の基の置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個)同一または異なって置換していてもよい。置換位置は、該2価の基に結合可能であればいずれでもよい。

#### 【0074】

Y<sup>\*</sup>で示される2価の基としては、環A<sup>\*</sup>を起点として $-Y^{*'}-(CH_2)_{em'}-$  ( $Y^{*'}$ は $-S(O)_m-$  ( $e_m$ は0~2の整数を示す)、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を示し、 $e_{m'}$ は0~2の整数を示す)、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-(CH_2)_{em'}-Y^{*'}$  ( $Y^{*'}$ は $-S(O)_m-$  ( $e_m$ は0~2の整数を示す)、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を示し、 $e_{m'}$ は0~2の整数を示す)、 $-CH=N-$ などの基が好ましく、なかでも環A<sup>\*</sup>を起点として $-Y^{*'}$ 、 $-(CH_2)_{em'}$ 、 $-Y^{*'}$  ( $Y^{*'}$ は $-S(O)_m-$  ( $e_m$ は0~2の整数を示す)、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を示し、 $e_{m'}$ は0~2の整数を示す)、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ などの基が好ましく、とりわけ環A<sup>\*</sup>を起点として $-Y^{*'}$ 、 $-(CH_2)_2-$  ( $Y^{*'}$ は $-S(O)_m-$  ( $e_m$ は0~2の整数を示す)、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ ) などの基(環B<sup>\*</sup>は置換されていてもよい5~7員環を示す)が好ましい。

B<sup>\*</sup>で示される「置換されていてもよい5~7員環」の「5~7員環」が有していてもよい「置換基」としては、R<sup>\*1</sup>で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられる。また、かかるB<sup>\*</sup>の置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよいが、E<sub>3</sub>の位置は無置換であることが好ましい。上記式(e I)中、E<sub>3</sub>およびE<sub>4</sub>がそれぞれ置換されていてもよい炭素原子(好ましくは無置換の炭素原子)であり、 $e_b$ が二重結合である化合物が好ましい。

上記式(e I)中、Z<sup>\*1</sup>で示される「2価の環状基」としては、R<sup>\*1</sup>で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」と同様なものから水素原子2個を除いて形成される基などが挙げられ、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、



チオモルホリン、テトラヒドロピランなどから水素原子2個を除いて形成される2価の環状基が好ましく、とりわけベンゼン、シクロヘキサン、ピペリジン（好ましくはベンゼン）から水素原子2個を除いて形成される2価の環状基が好ましく用いられる。

#### 【0075】

$Z^{*1}$  で示される「2価の環状基」は、 $R^{*1}$  で示される「置換されていてよい5～6員環基」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基を有していてもよいが、 $X^{*2}$  および  $Z^{*2}$  以外の置換基を有していないことが好ましく、また、 $Z^{*1}$  が6員の2価の環状基（好ましくはフェニレン）であるとき、 $Z^{*2}$  の置換位置は  $X^{*2}$  のパラ位であることが好ましい。

上記式 (e I) 中、 $Z^{*2}$  で示される「直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基」は、置換基を有していてもよい炭素数1ないし4の炭化水素鎖を有する2価の基（例、 $C_1 - 4$  アルキレン、 $C_2 - 4$  アルケニレンなど、好ましくは、 $C_1 - 3$  アルキレン、さらに好ましくはメチレン）などが挙げられる。

$Z^{*2}$  で示される2価の基としては、直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の鎖であればいずれでもよく、例えば  $-(CH_2)_{x_1}-$  ( $e k 1$  は1～4の整数) で表されるアルキレン鎖、 $-(CH_2)_{x_2}- (CH=CH)- (CH_2)_{x_3}-$  ( $e k 2$  および  $e k 3$  は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 $e k 2$  と  $e k 3$  との和は2以下である) で表されるアルケニレン鎖などが挙げられる。

#### 【0076】

$X^{*1}$ 、 $X^{*2}$  および  $Z^{*2}$  で示される2価の基は、任意の位置（好ましくは炭素原子上）に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど）、低級 ( $C_3 - 7$ ) シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）、ホルミル、低級 ( $C_2 - 7$ ) アルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、オキソなどが挙げられ、好ましくは、炭素数1～6の低級アルキル（好ましくは、 $C_1 - 3$  アルキル）、水酸基、オキソなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $-P(O)(OR^{*7})(OR^{*8})$  [式中、 $R^{*7}$  および  $R^{*8}$  はそれぞれ水素、炭素数1～6のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基を示し、 $R^{*7}$  および  $R^{*8}$  は互いに結合して5～7員環を形成していてもよい] で表されるものが挙げられる。

上記式中、 $R^{*7}$  および  $R^{*8}$  で表される炭素数1～6のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数3～7のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数1～6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1～3の低級アルキルが挙げられる。 $R^{*7}$  および  $R^{*8}$  としては、同一であっても異なってもよいが、同一であることが好ましい。また、 $R^{*7}$  および  $R^{*8}$  は互いに結合して5～7員環を形成する場合、 $R^{*7}$  と  $R^{*8}$  とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$  で表される直鎖状の  $C_2 - 4$  アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル化されたカルボキシル基としては、カルボキシル基と炭素数1～6のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、

ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

#### 【0077】

$Z^{*2}$  で示される2価の基としては、置換されていてもよい  $C_1 -$ 、アルキレン、なかでも  $C_1 -$ 、アルキル、水酸基またはオキソで置換されていてもよい  $C_1 -$ 、アルキレンが好ましい。

さらに、 $Z^{*2}$  で示される2価の基としては、ベンゼン環を起点として  $-Z^{*'} - (CH_2)_n -$  または  $-(CH_2)_n - Z^{*'} -$  ( $Z^{*'} -$  は  $-CH(OH) -$ 、 $-C(O) -$  または  $-CH_2 -$  を示し、 $n$  は0~2の整数を示し、各メチレン基は1~2個の同一または異なった置換基を有していてもよい) で表される基、なかでも、ベンゼン環を起点として  $-Z^{*'} - (CH_2)_n -$  ( $Z^{*'} -$  は  $-CH(OH) -$ 、 $-C(O) -$  または  $-CH_2 -$  を示し、 $n$  は0~2の整数(好ましくは、 $n$  は0を示す)を示し、各メチレン基は1~2個の同一または異なった置換基を有していてもよい) で表される基、とりわけ、メチレンが好ましい。

上記式(eI)中、 $R^{*2}$  で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」としては、1~2個の置換基を有していてもよいアミノ基、3個の置換基を有し、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基などが挙げられる。窒素原子上の置換基が2個以上である場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよく、窒素原子上の置換基が3個である場合、 $-N^+(R^*)_3$ 、 $-N^+(R^*)_2R^{*'} -$  および  $-N^+(R^*)R^{*'}R^{*''} -$  ( $R^*$ 、 $R^{*'}$  および  $R^{*''}$  はそれぞれ異なって、水素または置換基を示す)のいずれのタイプのアミノ基であってもよい。また、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  などが好ましい。

#### 【0078】

該アミノ基の置換基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの  $C_1 -$ 、アルキル、好ましくは低級( $C_1 -$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シアノオクチルなどの  $C_3 -$ 、シクロアルキルなどが挙げられる)；

(2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン-1-オキシド、ピペリジンなど(好ましくは、6員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど)を形成していてもよく、アミノ基との結合位置は3位または4位(好ましくは、4位)が好ましい；

(2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン(例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど)など(好ましくは、インダンなど)を形成していてもよく；

(2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、ビスシクロ[3.2.2]ノニルなど(好ましくは、炭素数1~2の直

鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ [2, 2, 1] ヘプチルなど) の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい;

(3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル (allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 2~10 のアルケニル、好ましくは低級 ( $C_2$  - ) アルケニルなどが挙げられる);

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3~7 のシクロアルケニルなどが挙げられる);

(5) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル- $C_1$  - , アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる);

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数 2~4 のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数 1~4 のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、炭素数 7~10 のアラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニルなど) などが挙げられる);

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど);

(8) 置換されていてもよい複素環基 (例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1~2 種のヘテロ原子 1~4 個を含有する 5~6 員の芳香族複素環から水素原子 1 個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1~2 種のヘテロ原子 1~4 個を含有する 5~6 員の非芳香族複素環から水素原子 1 個を除いて形成される基など; 好ましくは、5~6 員の非芳香族複素環から水素原子 1 個を除いて形成される基など; さらに好ましくは、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの 1 個のヘテロ原子を含有する 5~6 員の非芳香族複素環から水素原子 1 個を除いて形成される基など) などの置換基が挙げられる。また、該アミノ基の置換基同士が結合して、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどの 5~7 員の環状アミノを形成していてもよい。

#### 【0079】

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、(7) 置換されていてもよいアリール、および (8) 置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_1$  - ) アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_1$  - , アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_1$  - , アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$  など)、ホルミル、 $C_2$  - , アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1$  - , アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル-低級 ( $C_1$  - ) アルキル、 $C_3$  - , シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1$  - , アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_1$  - , アルキルアミノ、ジ  $C_1$  - , アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5~6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシ、 $C_1$  - )

- 4, アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C<sub>1</sub> - 4, アルキルカルバモイル、ジ C<sub>1</sub> - 4, アルキルカルバモイルなど)、低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルコキシカルボニル、低級 (C<sub>1</sub> - 4) アラルキルオキシカルボニル、オキシ基 (好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルコキシ、フェニル-低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、シアノ、水酸基など) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3 個が好ましい。

【0080】

上記式 (e I) 中、R<sup>2</sup> で示される「置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」は、好ましくは (1) ハロゲン、シアノ、水酸基または C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルを 1~3 個有していてもよい直鎖または分枝 10 状の低級 (C<sub>1</sub> - 6) アルキル；

(2) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルキルまたはフェニル-低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルキルを 1~3 個有していてもよく、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよい C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル (例、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、ピペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど)；

(3) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルコキシを 1~3 個有していてもよいフェニル- 20 低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルキル；

(4) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルコキシを 1~3 個有していてもよいフェニル；および

(5) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルコキシ-低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルコキシ、フェニル-低級 (C<sub>1</sub> - 4) アルキル、シアノまたは水酸基を 1~3 個有していてもよい 5~6 員の芳香族複素環基 (例、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンなどから水素原子 1 個を除いて形成される基) から選 30 ばれる置換基を 1~3 個有していてもよいアミノ基である。

上記式 (e I) 中、「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの 1 個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1~2 種のヘテロ原子 1~3 個を含有していてもよい 5~6 員の芳香族複素環、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、アザシクロヘプタン、アザシクロオクタン (アゾカン) などの 1 個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1~2 種のヘテロ原子 1~3 個を含有していてもよい 5~8 員の非芳香族複素環などが挙げられ、これらの含窒素複素環は、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (キヌクリジン) など (好ましくは、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するピペリジンなど) の架橋環式含窒素複素環を形成していてもよい。

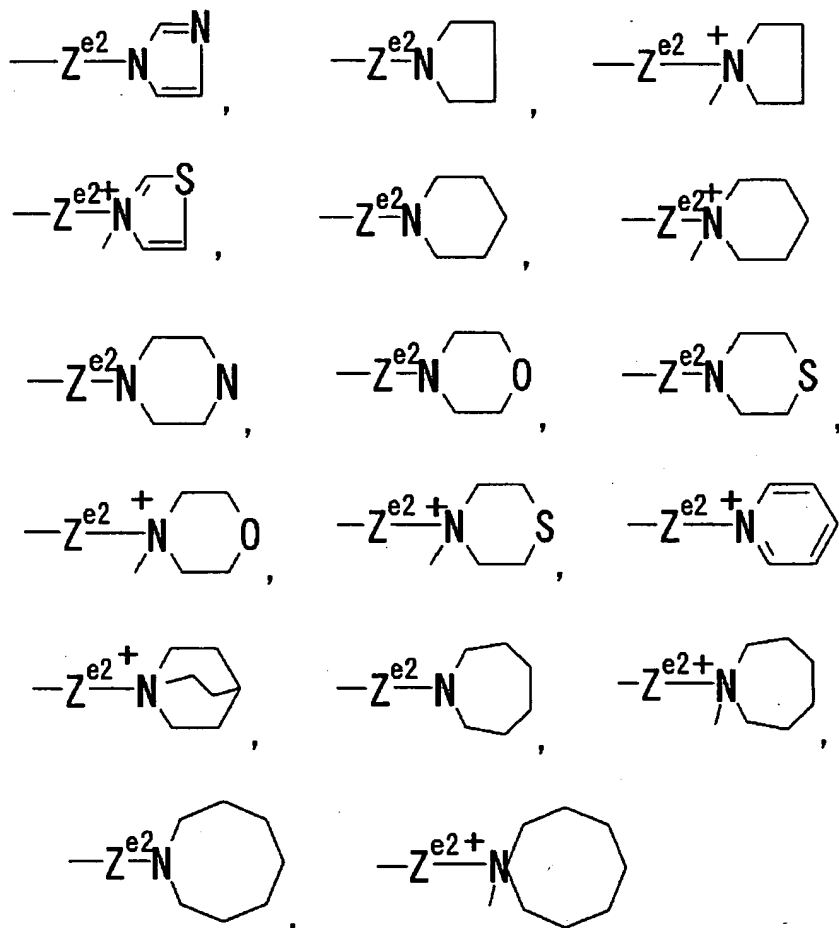
上記した含窒素複素環の具体例のなかでも、ピリジン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (好ましくは、6 員環) が好ましい。

該「含窒素複素環」の窒素原子は、4 級アンモニウム化されていてもよく、あるいは酸化されていてもよい。該「含窒素複素環」の窒素原子が 4 級アンモニウム化されている場合 50

、「窒素原子が4級アンモニウム化されている含窒素複素環基」のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン（例、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Br}^-$ 、 $\text{I}^-$  など）などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Br}^-$ 、 $\text{I}^-$  などが好ましい。該「含窒素複素環基」は、炭素原子または窒素原子のいずれを介して $\text{Z}^{e2}$ で示される二価の基に結合していてもよく、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピペリジニルなどのように環構成炭素原子上で結合していてもよいが、

10

【化42】



20

30

40

などのように環構成窒素原子上で結合するのが好ましい。

【0081】

該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、置換されていてもよい低級（ $\text{C}_1 - 4$ ）アルキル、置換されていてもよい低級（ $\text{C}_1 - 4$ ）アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいモノまたはジフェニル-低級（ $\text{C}_1 - 4$ ）アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_3 - 7$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $\text{C}_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $\text{C}_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $\text{C}_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員

50

の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイルなど)、低級( $C_1 - 4$ ) アルコキシカルボニル、ホルミル、低級( $C_2 - 4$ ) アルカノイル、低級( $C_1 - 4$ ) アルキルスルホニル、置換されていてもよい複素環基(例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。また、該「含窒素複素環」の窒素原子は酸化されていてもよい。

該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい低級( $C_1 - 4$ ) アルキル」、「置換されていてもよい低級( $C_1 - 4$ ) アルコキシ」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいモノまたはジフェニル-低級( $C_1 - 4$ ) アルキル」、「置換されていてもよい $C_3 - 7$  シクロアルキル」および「置換されていてもよい複素環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_1 - 4$ ) アルキル、低級( $C_3 - 10$ ) シクロアルキル、低級( $C_3 - 10$ ) シクロアルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$  アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$  アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 $C_1 - 3$  アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1 - 4$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイルなど)、低級( $C_1 - 4$ ) アルコキシカルボニルなどが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### [0082]

上記式(e I)中、「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、(1) ハロゲン、(2) シアノ、(3) 水酸基、(4) カルボキシル基、(5) 低級( $C_1 - 4$ ) アルコキシカルボニル、(6) ハロゲン、水酸基または低級( $C_1 - 4$ ) アルコキシで置換されていてもよい低級( $C_1 - 4$ ) アルキル、(7) ハロゲン、水酸基または低級( $C_1 - 4$ ) アルコキシで置換されていてもよい低級( $C_1 - 4$ ) アルコキシ、(8) ハロゲン、低級( $C_1 - 4$ ) アルキル、水酸基、低級( $C_1 - 4$ ) アルコキシまたは $C_1 - 3$  アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニル、(9) ハロゲン、低級( $C_1 - 4$ ) アルキル、水酸基、低級( $C_1 - 4$ ) アルコキシまたは $C_1 - 3$  アルキレンジオキシで置換されていてもよいモノまたはジフェニル-低級( $C_1 - 4$ ) アルキル、(10) フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンなどの5~6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが好ましい。

上記式(e I)中、 $R^{*2}$ で示される「硫黄原子を介して結合する基」としては、式-S 50

(O)  $e m - R^{e^5}$  (式中、 $e m$ は0~2の整数を示し、 $R^{e^5}$ は置換基を示す)で表される基が挙げられる。上記式中、 $R^{e^5}$ で示される置換基としては、例えば

(1) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

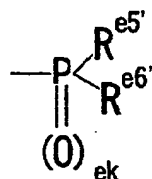
(3) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが好ましく、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアラルキル、および(4)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

【0083】

上記式(eI)中、 $R^{e^2}$ で示される「式：

【化43】



(式中、 $e k$ は0または1を示し、 $e k$ が0の時、リン原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^{e^5'}$ および $R^{e^6'}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基 (好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基；さらに好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基)を示し、 $R^{e^5'}$ および $R^{e^6'}$ は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基」において、 $R^{e^5'}$ および $R^{e^6'}$ で示される置換されていてもよい炭化水素基における「炭化水素基」としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

30

40

50

(3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル (allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級 (C<sub>2</sub>-) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいアルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、好ましくは低級 (C<sub>2</sub>-) アルキニルなどが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが挙げられ、上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアルキニル、(6) 置換されていてもよいアラルキル、および (7) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノC<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシ、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2</sub>-<sub>4</sub> アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### [0084]

R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>、で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、例えば、

(1) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub>-<sub>10</sub> アルキル、好ましくは低級 (C<sub>1</sub>-) アルキルなどが挙げられる) ;

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub>-<sub>7</sub> シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル (allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級 (C<sub>2</sub>-) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2~4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) ;



などを有していてもよい水酸基などが挙げられる。

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、および(7)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-$ 、アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-$ 、アルキルアミノ、ジ $C_1-$ 、アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、 $C_1-$ 、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-$ 、アルキルカルバモイル、ジ $C_1-$ 、アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-$ 、アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-$ 、アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0085】

また、上記式中、 $R^{*5}$ 、および $R^{*6}$ は互いに結合して隣接する隣原子とともに環状基(好ましくは、5~7員環)を形成していてもよい。かかる環状基は、置換基を有していてもよく、当該置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-$ 、アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-$ 、アルキルアミノ、ジ $C_1-$ 、アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、 $C_1-$ 、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-$ 、アルキルカルバモイル、ジ $C_1-$ 、アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-$ 、アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-$ 、アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

上記式(eI)中、隣原子がホスホニウム塩を形成する場合のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ などが好ましい。

#### 【0086】

$R^{*5}$ 、および $R^{*6}$ で示される置換されていてもよいアミノ基としては、

(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-$ 、アルキル、好ましくは低級( $C_1-$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-$ 、シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2

ーペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級 ( $C_2$  - ) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2~4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などを1~2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

10

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアシル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1$  - , アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1$  - , アルキルアミノ、ジ $C_1$  - , アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_1$  - , アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1$  - , アルキルカルバモイル、ジ $C_1$  - , アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1$  - , アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1$  - , アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2$  - , アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1$  - , アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

20

【0087】

$R^{*2}$  で示される「置換されていてもよいアミジノ基」および「置換されていてもよいグアニジノ基」における置換基としては、上記した $R^{*2}$  で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」における置換基と同様なものが挙げられる。

30

$R^{*2}$  としては、(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)置換されていてもよいアミジノ基または(4)置換されていてもよいグアニジノ基であることが好ましく、 $R^{*2}$  としては、置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基などがさらに好ましい。また、 $R^{*2}$  は置換されていてもよいアミジノ基または置換されていてもよいグアニジノ基であってもよい。

$R^{*2}$  としては、式 $-NR^*R^*$  または $-N^+R^*R^*R^*$  で表される基 (式中、 $R^*$  ,  $R^*$  および $R^*$  はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基 (脂肪族鎖式炭化水素基および脂肪族環式炭化水素基) または置換されていてもよい脂環式 (非芳香族) 複素環基を示す) がさらに好ましい。

40

上記式中、 $R^*$  ,  $R^*$  および $R^*$  で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」としては、置換基 $R^{*2}$  で示される「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基として例示された「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基 (例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルなど)」および「置換されていてもよい脂環式複素環基 (例、置換されていてもよい5~6員の非芳香族複素環など)」と同様なものが挙げられる。

50

なかでも、 $R^{\circ}$  および  $R^{\circ'}$  としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基（例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど）が好ましく、置換されていてもよい  $C_{1-6}$ 。アルキル基がさらに好ましく、置換されていてもよいメチル基がとりわけ好ましい。

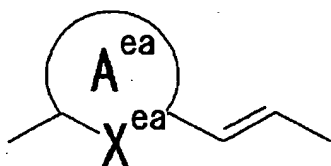
$R^{\circ''}$  としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基（好ましくは、置換されていてもよい  $C_{3-6}$ 。シクロアルキル基；さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル）または置換されていてもよい脂環式複素環基（好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基（好ましくは6員環基）；さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル；とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル）が好ましい。

【0088】

上記式 (e I a) 中、 $R^{\circ'}$ 、 $Z^{\circ'}$  は前記と同意義である。

上記式 (e I a) 中、 $W^{\circ'}$  で示される

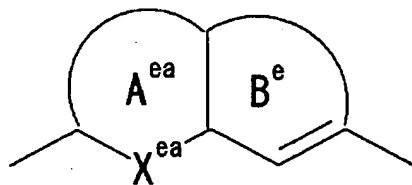
【化44】



20

で表される基および

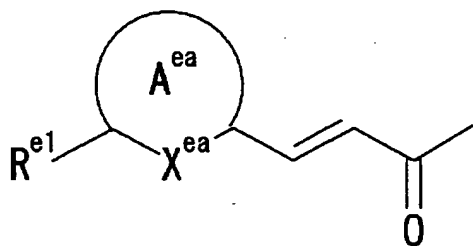
【化45】



30

で表される基は、それぞれ

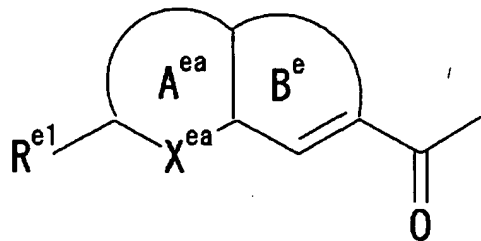
【化46】



40

および

【化47】



50

のような様式で隣接する基と結合していることを示す。

上記式中、 $A^{* *}$  で示される「置換されていてもよい5～6員芳香環」の「5～6員芳香環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～3個を含有する5～6員の芳香族複素環などが挙げられるが、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン（好ましくは、6員環）などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

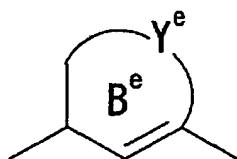
$A^{* *}$  で示される「置換されていてもよい5～6員芳香環」の「5～6員芳香環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^{* *}$  で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。また、かかる $A^{* *}$  の置換基は、1～4個（好ましくは、1～2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよく、 $X^{* *}$  で示される位置あるいはその他の位置の何れであっても、置換可能な位置であればいずれの位置に置換基を有していてもよい。

【0089】

上記式中、 $B^e$  で示される「置換されていてもよい5～7員環」の「5～7員環」としては、例えば

式：

【化48】



20

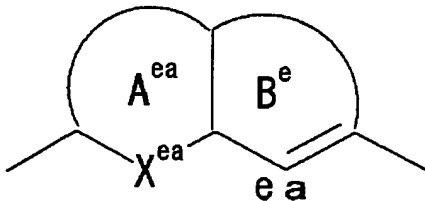
で表される骨格を有し、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい5～7員環などが挙げられる。

上記式中、 $Y^e$  は前記と同意義である。

また、かかる $A^{* *}$  の置換基は、1～4個（好ましくは、1～2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよいが、 $W^{* *}$  で示される

30

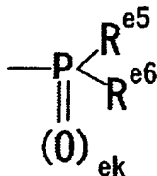
【化49】



で表される基において、 $ea$ の位置の炭素原子は無置換であることが好ましい。上記式（e Ia）中、 $R^{* *}$  で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基」としては $R^{* *}$  で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

上記式（e Ia）中、 $R^{* *}$  で示される「式：

【化50】



50

(式中、 $e_k$ は0または1を示し、 $e_k$ が0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^{e^5}$ および $R^{e^6}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{e^5}$ および $R^{e^6}$ は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基において、 $R^{e^5}$ および $R^{e^6}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいアミノ基」および $R^{e^5}$ および $R^{e^6}$ が互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成する場合の環状基としては、前記 $R^{e^5}$ および $R^{e^6}$ で示されるそれらの例示と同様なものがあげられる。

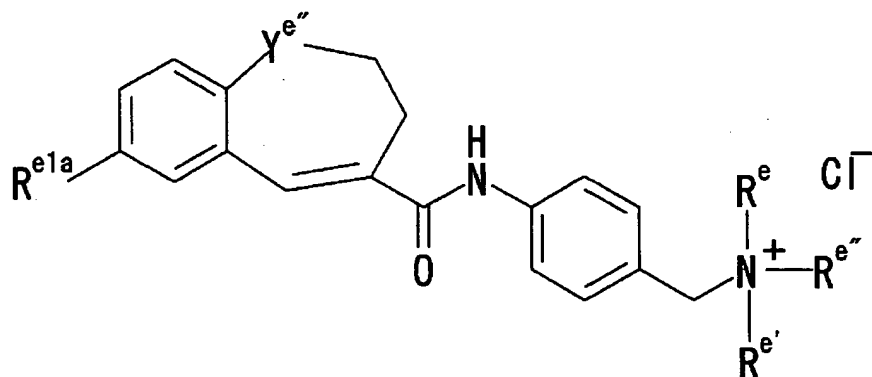
上記式中、磷原子がホスホニウム塩を形成する場合のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ などが好ましい。

【0090】

$R^{e^2}$ としては、(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基が好ましく、式 $-N^+(R^{e^1})(R^{e^2})(R^{e^3})$ で表される基(式中、 $R^{e^1}$ 、 $R^{e^2}$ および $R^{e^3}$ はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す)がさらに好ましい。

式(e1a)で表される化合物としては、式：

【化51】



[式中、 $R^{e^1}$ は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいチエニル基を示し、 $Y^{e''}$ は $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 $R^{e^1}$ 、 $R^{e^2}$ および $R^{e^3}$ はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す]で表される化合物が好ましい。

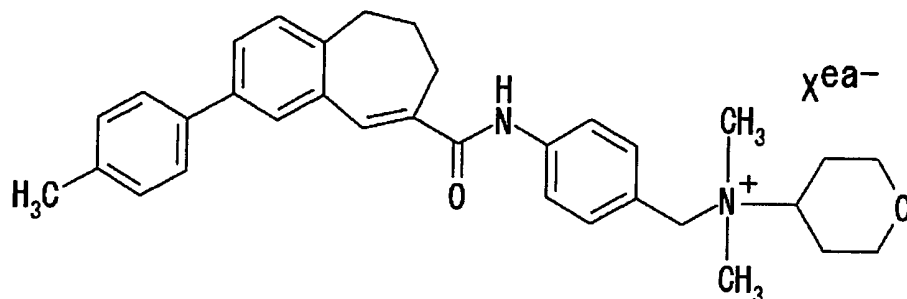
上記式中、 $R^{e^1}$ で示される「置換されていてもよいフェニル基」および「置換されていてもよいチエニル基」の「フェニル基」および「チエニル基」がそれぞれ有していてもよい「置換基」としては、前記 $R^{e^1}$ で示される「置換されていてもよい5~6員環基」における置換基と同様なものが挙げられる。

上記式中、 $R^{e^2}$ 、 $R^{e^3}$ および $R^{e^4}$ で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」としては、置換基 $R^{e^2}$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基として例示された「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」と同様なものが挙げられる。

なかでも、 $R^{e^2}$ および $R^{e^3}$ としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基が好ましく、置換されていてもよい $C_{1-}$ 。アルキル基がさらに好ましく、置換されていてもよいメチル基がとりわけ好ましい。

R<sup>°</sup>”としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基（好ましくは、置換されていてもよいC<sub>3</sub> - 。シクロアルキル基；さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル）または置換されていてもよい脂環式複素環基（好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基（好ましくは6員環基）；さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル；とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル）および式：

【化52】



10

（式中、X<sup>°</sup>”はアニオンを示す）で表される化合物が好ましい。

上記式中、X<sup>°</sup>”で示されるアニオンとしては、例えば、ハロゲン原子の陰イオン；塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン；アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオン；などが挙げられるが、なかでも、ハロゲン原子の陰イオンが好ましい。

【0091】

上記式（e1b）中、R<sup>°</sup>”で示される「置換されていてもよいフェニル基」および「置換されていてもよいチエニル基」の「フェニル基」および「チエニル基」がそれぞれ有していてもよい「置換基」としては、前記R<sup>°</sup>”で示される「置換されていてもよい5～6員環基」における置換基と同様なものが挙げられる。

30

上記式（e1b）中、Y<sup>°</sup>”は-CH<sub>2</sub>-, -O-または-S-を示し、Y<sup>°</sup>”としては-CH<sub>2</sub>-, または-O-が好ましい。

上記式（e1b）中、R<sup>°</sup>”、R<sup>°</sup>”およびR<sup>°</sup>”はそれぞれ「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」または「置換されていてもよい脂環式複素環基」を示し、R<sup>°</sup>”、R<sup>°</sup>”およびR<sup>°</sup>”で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」としては、

（1）置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub> - 。アルキル、好ましくはC<sub>1</sub> - 。アルキルなどが挙げられる）；

40

（2）置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどのC<sub>3</sub> - 。シクロアルキルなどが挙げられる）；

（3）置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル（allyl）、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくはC<sub>2</sub> - 。アルケニルなどが挙げられる）；

（4）置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

などが挙げられる。

50

## 【0092】

$R^{*2b}$ ,  $R^{*3b}$  および  $R^{*4b}$  で示される「置換されていてもよい脂環式複素環基」の「脂環式複素環基」としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など；好ましくは、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有する飽和の5~6員複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられる。 10

$R^{*2b}$ ,  $R^{*3b}$  および  $R^{*4b}$  で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」の「脂肪族炭化水素基」および「脂環式複素環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 $C_2 - 4$  アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、フェニル、フェニル- $C_1 - 4$  アルキル、 $C_3 - 7$  シクロアルキル、シアノ、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル（好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルコキシ、フェニル- $C_1 - 4$  アルキル、 $C_3 - 7$  シクロアルキル、シアノ、オキソ、ヒドロキシなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。 20

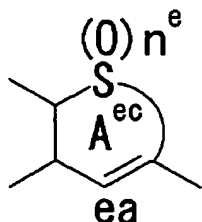
上記式 (e I b) 中、 $R^{*2b}$  および  $R^{*3b}$  としては、同一または異なって置換されていてもよい鎖状炭化水素基が好ましく、なかでも置換されていてもよいアルキル基が好ましく、とりわけ  $R^{*2b}$  および  $R^{*3b}$  が同一であることが好ましく、 $R^{*2b}$  および  $R^{*3b}$  が共にメチル基であることが最も好ましい。上記式 (e I b) 中、 $R^{*4b}$  としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基が好ましく、なかでも置換されていてもよいシクロアルキル基または置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基が好ましく、とりわけ置換されていてもよいシクロヘキシル基または置換されていてもよい6員の飽和の脂環式複素環基が好ましく、それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルおよびピペリジルが最も好ましく用いられる。 30

## 【0093】

上記式 (e I c) 中、 $R^{*1}$  は前記と同意義である。

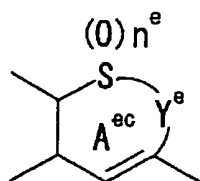
上記式 (e I c) 中、 $A^{*e}$  で示される「置換されていてもよい6~7員環」の「6~7員環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^{*1}$  で示される「置換されていてもよい5~6員環」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。また、かかる  $A^{*e}$  の置換基は、1~3個（好ましくは、1~2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよいが、式： 40

## 【化53】



で表される基において、 $e a$ の位置の炭素原子は無置換であることが好ましい。 $A^{ec}$ で示される「置換されていてもよい6～7員環」としては、例えば式：

【化54】



10

で表される骨格を有し、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい6～7員環などが挙げられる。

上記式中、 $Y^e$ は前記と同意義である。

$B^{ec}$ で示される「置換されていてもベンゼン環」の「ベンゼン環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^{e1}$ で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものなどが挙げられるが、なかでもハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシ、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1-4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが好ましく、とりわけハロゲン、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシが好ましく、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

20

30

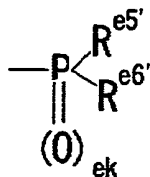
【0094】

上記式(e1c)中、 $e n$ は1または2（好ましくは2）を示す。

上記式(e1c)中、 $Z^{e2}$ で示される2価の基は前記と同意義である。

上記式(e1c)中、 $R^{e2}$ で示される(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基または(4)式：

【化55】



40

(式中、各記号は前記と同意義である)で表される基は前記 $R^{e2}$ で示されるそれらの例と同様である。

上記式(e1d)中、 $R^{e1d}$ で示される「式  $R^{e1d} - Z^{e1d} - X^{e1d} - Z^{e2d} -$ 」(式中、 $R^{e1d}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $X^{e1d}$ は置換されていてもよいアルキレン鎖を示し、 $Z^{e1d}$ および $Z^{e2d}$ はそれぞれヘテロ原子を

50



示す。)で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香環」の「5～6員芳香環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環、などが挙げられるが、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジンなどが好ましく、ベンゼン、フランまたはチオフェンがより好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

#### 【0095】

R<sup>4</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub> - 10)。アルキル、好ましくは低級(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、さらに好ましくは低級(C<sub>1</sub> - 4)アルキルなどが挙げられる)；

(2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub> - 7シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) アルケニル (例えば、アリル (allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub> - 6)アルケニルなどが挙げられる)；

(4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2～10のアルキニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub> - 6)アルキニルなどが挙げられる)；

(6) アラルキル (例えば、フェニル-C<sub>1</sub> - 4アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(7) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)；

(8) シクロアルキル-アルキル (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチルなどのC<sub>3</sub> - 7シクロアルキル-C<sub>1</sub> - 4アルキルなどが挙げられる)；

などが挙げられ、上記した(1)アルキル、(2)シクロアルキル、(3)アルケニル、

(4)シクロアルケニル、(5)アルキニル、(6)アラルキル、(7)アリールおよび

(8)シクロアルキル-アルキルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C<sub>1</sub> - 4アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノC<sub>1</sub> - 4アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub> - 4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、

ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシ、C<sub>1</sub> - 4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub> - 4アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub> - 4アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub> - 4アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub> - 4アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C<sub>1</sub> - 4アルキレンジオキシ (例、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-など)、置換されていてもよいスルホンアミド [例、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノC<sub>1</sub> - 4アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub> - 4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミ

30

40

50

ノなど) が  $-SO_2-$  に結合して形成される基など]、ホルミル、 $C_2-$ 、アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-$ 、アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0096】

ここで、 $R^{*d}$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環または非芳香族複素環から1個の水素原子を取り除いて形成される基などが挙げられる。該芳香族複素環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環などが挙げられ、該非芳香族複素環としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキソラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環および前記芳香族複素環の一部または全部の結合が飽和の結合である非芳香族複素環など (好ましくは、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、テトラゾールなどの芳香族複素環) が挙げられる。 $R^{*d}$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な任意の位置に1~3個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1-$ 、アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1-$ 、アルキルアミノ、ジ $C_1-$ 、アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_1-$ 、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-$ 、アルキルカルバモイル、ジ $C_1-$ 、アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_1-$ 、アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、置換されていてもよいスルホンアミド [例、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1-$ 、アルキルアミノ、ジ $C_1-$ 、アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど) が  $-SO_2-$  に結合して形成される基など]、ホルミル、 $C_2-$ 、アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-$ 、アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) など (好ましくは、 $C_1-$ 、アルキルなど) が挙げられる。

#### 【0097】

また、式  $R^{*d} - Z^{*1d} - X^{*d} - Z^{*2d} -$  (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される基が1価の基である (5~6員芳香環と結合して環を形成しない) 場合、 $R^{*d}$  としては、置換されていてもよいアルキル基が好ましく、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基がより好ましく、とりわけ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ 、アルキル基が好ましい。

上記式 (e1d) 中、 $X^{*d}$  で示される「置換されていてもよいアルキレン鎖」としては、例えば、置換基を有していてもよく、直鎖状または分枝状であってもよい $C_1-$ 、アルキレンなどが挙げられるが、該アルキレン鎖における直鎖部分の炭素原子数は1ないし4

個であることが好ましく、とりわけ、 $X^{\circ 4}$ としては、置換されていてもよい直鎖状の $C_{1-4}$ アルキレン（好ましくはエチレンまたはプロピレン）が好ましい。

$X^{\circ 4}$ で示される「置換されていてもよいアルキレン鎖」における「アルキレン鎖」が有していてもよい置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、炭素数1~6の低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど）、低級（ $C_{3-7}$ ）シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）、ホルミル、低級（ $C_{2-7}$ ）アルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、オキソなどが挙げられ、好ましくは、炭素数1~6の低級アルキル（好ましくは、 $C_{1-3}$ アルキル）、水酸基、オキソなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $P(O)(OR^{\circ 74})(OR^{\circ 84})$ 〔式中、 $R^{\circ 74}$ および $R^{\circ 84}$ はそれぞれ水素、炭素数1~6のアルキル基または炭素数3~7のシクロアルキル基を示し、 $R^{\circ 74}$ および $R^{\circ 84}$ は互いに結合して5~7員環を形成していてもよい〕で表されるものが挙げられる。

上記式中、 $R^{\circ 74}$ および $R^{\circ 84}$ で表される炭素数1~6のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数3~7のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数1~6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1~3の低級アルキルが挙げられる。 $R^{\circ 74}$ および $R^{\circ 84}$ としては、同一であっても異なってもよいが、同一であることが好ましい。また、 $R^{\circ 74}$ および $R^{\circ 84}$ は互いに結合して5~7員環を形成する場合、 $R^{\circ 74}$ と $R^{\circ 84}$ とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ で表される直鎖状の $C_{2-4}$ アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

#### 【0098】

該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル体としては、カルボキシル基と炭素数1~6のアルキル基または炭素数3~7のシクロアルキル基とが結合したものの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

$X^{\circ 4}$ としては、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレン、なかでも $C_{1-3}$ アルキル、水酸基またはオキソで置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレンが好ましく、とりわけ、式 $-(CH_2)_n-$ （ $n$ は1~4の整数を示す）で表される基が好ましい。

$Z^{\circ 14}$ および $Z^{\circ 24}$ で示されるヘテロ原子としては、例えば、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ （ $m$ は0~2の整数を示す）、 $-N(R^{\circ 44})-$ （ $R^{\circ 44}$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す）などが挙げられるが、 $Z^{\circ 14}$ としては $-O-$ または $-S(O)_m-$ （ $m$ は0~2の整数を示す）が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。また、 $Z^{\circ 24}$ としては、 $-O-$ または $-N(R^{\circ 44})-$ （ $R^{\circ 44}$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す）が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。

$R^{\circ 44}$ で示される置換されていてもよい低級アルキル基としては、 $R^{\circ 4}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として例示された「置換されていてもよい低級アルキル基」と同様なものが挙げられる。

$R^{\circ 14}$ で示される「式 $R^{\circ 4}-Z^{\circ 14}-X^{\circ 4}-Z^{\circ 24}-$ （式中、各記号は前記と同意義を示す。）で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5~6員芳香環」の「5~6員環」が、式 $R^{\circ 4}-Z^{\circ 14}-X^{\circ 4}-Z^{\circ 24}-$ で表される基

以外に有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。

#### 【0099】

$R^{*1d}$  の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

10

$R^{*1d}$  の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1~10のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

20

30

#### 【0100】

$R^{*1d}$  の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

40

#### 【0101】

$R^{*1d}$  の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、(1)置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

50

チル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの1~2個のヘテロ原子を含有する飽和の5~6員複素環基など(好ましくはテトラヒドロピラニルなど)；などが挙げられる)；

10

(3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2~4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる)；

20

(7) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などの置換基が挙げられ、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、および(7)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど；好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、置換されていてもよい5~6員の芳香族複素環[例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環など；該複素環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3

30

40

50

個が好ましい。]などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

#### 【0102】

$R^{*1d}$ の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 $R^{*1d}$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

(1) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど)などが好ましく、

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアラルキル、および(4)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

#### 【0103】

$R^{*1d}$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 $R^{*1d}$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも(1)置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級( $C_2-6$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2～4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1～4のアル

キルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;  
 (6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)  
 などが好ましく、

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアル  
 キル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアル  
 ケニル、(5) 置換されていてもよいアシル、および (6) 置換されていてもよいアリール  
 が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)  
 )、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1-$   
 アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1-$ アル  
 キルアミノ、ジ $C_1-$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジ 10  
 ン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノ  
 など)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル  
 、 $C_1-$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-$ アルキルカルバモイル、  
 ジ $C_1-$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ アルキル  
 (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$   
 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ  
 、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-$ アルカノイル (例、アセチル、プロ  
 ピオニルなど)、 $C_1-$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニ  
 ルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0104】

また、 $R^{1,2,3,4}$  の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基同  
 士が結合して、環状のアミノ基 (例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジ  
 ン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノ  
 など) を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置  
 換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水  
 酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1-$ アルキルチオなど)、  
 置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1-$ アルキルアミノ、ジ $C_1-$ アル  
 キルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモ  
 ルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化また 30  
 はアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_1-$ アルコキシカ  
 ルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-$ アルキルカル  
 バモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ アルキル (例、トリフルオロメチ  
 ル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-$ アルコキシ (例、メト  
 キシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ  
 など)、ホルミル、 $C_2-$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-$   
 アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ  
 、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

$R^{1,2,3,4}$  の置換基としての置換されていてもよいアシル基としては、

(1) 水素;

(2) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピ 40  
 ル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル  
 、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-10$ アル  
 キル、好ましくは低級( $C_1-6$ )アルキルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、  
 シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが  
 挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル (allyl)、クロチル、2  
 -ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_2-$   
 )アルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シ 50

クロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基(例えば、フェニル、5~6員の芳香族複素環基(例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリルなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環基など；好ましくは、ビリジル、チエニルなど)などが挙げられる)；

(7) 置換されていてもよい5~6員の単環の非芳香族複素環基(例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキソラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の単環の非芳香族複素環から1個の水素原子を取り除いて形成される基など；好ましくは、ジオキソラニルなどが挙げられる。)などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)が挙げられ、上記した(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基および(7) 置換されていてもよい5~6員の単環の非芳香族複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_1-4$ アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、置換されていてもよいスルホンアミド[例、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)が $-SO_2-$ に結合して形成される基など]、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0105】

$R^{*14}$ の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシ基としては、

(1) 水素；

(2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-10$ アルキル、好ましくは低級( $C_1-6$ )アルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、



シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ 、シクロアルキルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル (allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級 ( $C_2 - 6$ ) アルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などがカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど) などが挙げられ、上記した(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1 - 4$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### [0106]

また、 $R^{*14}$  の置換基としてのアミド化されていてもよいカルボキシ基としては、上記した「 $R^{*14}$  の置換基としての置換されていてもよいアミノ基」と同様な「置換されていてもよいアミノ基」などがカルボニル基と結合したもの、好ましくはカルバモイル、モノ $C_1 - 6$  アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 6$  アルキルカルバモイルなどが挙げられる。

$R^{*14}$  の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル等の5~6員の同素または複素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1 - 4$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化され

ていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0107】

かかる $R^{*1d}$ の置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。

また、 $R^{*d}$ で示される基が5~6員芳香環と結合して環を形成する場合、式 $R^{*d} - Z^{*1d} - X^{*d} - Z^{*2d} -$ (式中、各記号は前記と同意義; $R^{*d}$ としては水素原子が好ましい)で表される基は、例えば、低級( $C_1 - 6$ )アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ など)、オキシ低級( $C_1 - 6$ )アルキレンアミノ(例、 $-O-CH_2-NH-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-NH-$ など)、オキシ低級( $C_1 - 6$ )アルキレンチオ(例、 $-O-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-S-$ など)、低級( $C_1 - 6$ )アルキレンジアミノ(例、 $-NH-CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など)、チア低級( $C_1 - 6$ )アルキレンアミノ(例、 $-S-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-NH-$ など)、などの2価の基を形成する。

$R^{*1d}$ で示される「式 $R^{*d} - Z^{*1d} - X^{*d} - Z^{*2d} -$ (式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5~6員芳香環」の「5~6員環」が、式 $R^{*d} - Z^{*1d} - X^{*d} - Z^{*2d} -$ で表される基以外に有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化または低級( $C_1 - 4$ )アルコキシ化されていてもよい低級( $C_1 - 4$ )アルキル(例、メチル、エチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、ハロゲン化または低級( $C_1 - 4$ )アルコキシ化されていてもよい低級( $C_1 - 4$ )アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン(例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、1~2個の低級( $C_1 - 4$ )アルキル、ホルミルまたは低級( $C_2 - 4$ )アルカノイルで置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、5~6員の環状アミノ(例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど)などが挙げられる。

また、 $R^{*1d}$ がベンゼンである場合、式 $R^{*d} - Z^{*1d} - X^{*d} - Z^{*2d} -$ で表される基の置換位置としては、パラ位が好ましく、式 $R^{*d} - Z^{*1d} - X^{*d} - Z^{*2d} -$ で表される基以外に「5~6員芳香環」が有していてもよい「置換基」の置換位置としては、メタ位が好ましい。

#### 【0108】

上記式中、 $Y^{*d}$ で示される「置換されていてもよいイミノ基」としては、例えば、式 $-N(R^{*5d})-$ 〔式中、 $R^{*5d}$ は水素原子または置換基を示す。〕で表される2価の基などが挙げられる。

$R^{*5d}$ としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基などが好ましく、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、

置換されていてもよいアシル基などがさらに好ましい。

$R^{5,4}$  の好ましい態様としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基などが挙げられ、 $C_1 - 4$  アルキル、 $C_1 - 4$  アルキルスルホニル、ホルミル、 $C_2 - 5$  アルカノイルなどがより好ましく、 $C_1 - 4$  アルキル、ホルミル、 $C_2 - 5$  アルカノイルなどがさらに好ましく、とりわけ、ホルミルまたはエチルが好ましい。 $R^{5,4}$  の他の好ましい態様としては、式  $-(CH_2)_k - R^{6,4}$  [式中、 $k$  は0または1を示し、 $R^{6,4}$  は置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基（例えば、 $R^{1,4}$  の置換基としての置換されていてもよいアシル基の項において例示された「(6) 置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基」と同様なものなど；好ましくはハロゲン、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシなどでそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラゾリルなど)を示す。] で表される基などが挙げられる。

また、 $R^{5,4}$  としての「置換されていてもよい炭化水素基」の具体的な例としては、 $R^{5,4}$  としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられ、 $R^{5,4}$  としての「置換されていてもよい複素環基」の具体的な例としては、 $R^{5,4}$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられ、 $R^{5,4}$  としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基」および「置換されていてもよいアシル基」の具体的な例としては、 $R^{1,4}$  の置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基」および「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが挙げられる。

#### 【0109】

上記式 (e I d) 中、 $R^{2,4}$  および  $R^{3,4}$  で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基（脂肪族鎖式炭化水素基および脂肪族環式炭化水素基）」としては、例えば、

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$  アルキル、好ましくは低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの $C_3 - 8$  シクロアルキルなどが挙げられる)；

(2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン 1-オキシド、ピペリジンなど（好ましくは、6員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど）を形成していてもよく；

(2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン、テトラヒドロナフタレンなど（好ましくは、インダンなど）を形成していてもよく；

(2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビスシクロ [2. 2. 2] オクチル、ビスシクロ [3. 2. 1] オクチル、ビスシクロ [3. 2. 2] ノニルなど（好ましくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル (allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級 ( $C_2 - 6$ ) アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シ

クロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ; などが挙げられる。

#### 【0110】

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、および(4)置換されていてもよいシクロアルケニルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_1 - 4$ )アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル-低級( $C_1 - 4$ )アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、低級( $C_1 - 4$ )アルコキシ-カルボニル、オキソ基(好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_1 - 4$ )アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_1 - 4$ )アルコキシ、フェニル-低級( $C_1 - 4$ )アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、シアノ、水酸基など)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0111】

$R^{*2d}$  および  $R^{*3d}$  で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」としては、

(1) ハロゲン、シアノ、水酸基または $C_3 - 7$ シクロアルキルを1~3個有していてもよい直鎖または分枝状の低級( $C_1 - 6$ )アルキル;

(2) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_1 - 4$ )アルキルまたはフェニル-低級( $C_1 - 4$ )アルキルを1~3個有していてもよく、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよい $C_5 - 8$ シクロアルキル(例、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、ピペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチルなど); などが好ましい。

上記式(eId)中、 $R^{*2d}$  および  $R^{*3d}$  で示される「置換されていてもよい脂環式(非芳香族)複素環基」としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキソラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環; などが挙げられるが、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有する5~6員の非芳香族複素環などが好ましい。

#### 【0112】

$R^{*2d}$  および  $R^{*3d}$  で示される「置換されていてもよい脂環式複素環基」における「脂環式複素環基」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_1 - 4$ )アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ

、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_1 - 4$  アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 $C_2 - 4$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル-低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル、 $C_3 - 7$  シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1 - 4$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_1 - 4$  アルキルアミノ、ジ  $C_1 - 4$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_1 - 4$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_1 - 4$  アルキルカルバモイルなど)、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシカルボニル、オキソ基 (好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ、フェニル-低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル、 $C_3 - 7$  シクロアルキル、シアノ、水酸基など) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

なかでも、 $R^{2,4}$  としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基 (例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど) が好ましく、置換されていてもよい低級  $C_1 - 4$  アルキル基がさらに好ましく、とりわけ置換されていてもよいメチル基が好ましい。

$R^{3,4}$  としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基 (例、それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル、シクロアルケニルなど; 好ましくは、置換されていてもよい低級  $C_3 - 8$  シクロアルキル基; さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル) または置換されていてもよい脂環式複素環基 (好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基 (好ましくは6員環基); さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル; とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル) が好ましい。尚、一般式 (IV) で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、塩、水和物も含め化合物 (IV) と称する。

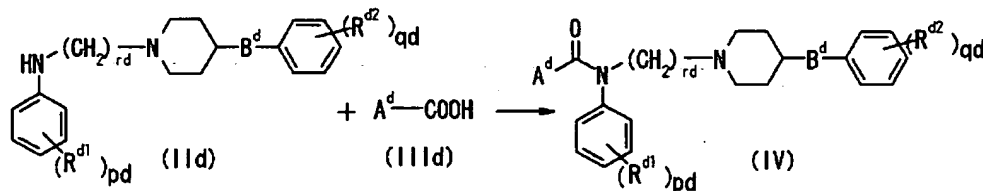
化合物 (IV) は、例えば以下に示される方法等によって製造される。

#### 【0113】

##### 製造法1

下式で示すとおり、式 (II d) で表される化合物またはその塩 (以下単に化合物 (II d) という) と式 (III d) で表される化合物もしくはその塩またはそのカルボキシル基における反応性誘導体 (以下単に化合物 (III d) という) とを反応させることにより化合物 (IV) を製造することができる。

#### 【化56】



(式中、各記号は前記と同意義である。)

式 (III d) で表される化合物のカルボキシル基における反応性誘導体としてはたとえば酸ハライド、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステルなどの反応性誘導体がアシル化反応に供される。酸ハライドとしてはたとえば酸クロライド、酸ブロマイドなどが、混合酸無水物としてはモノ  $C_1 - 4$  アルキル炭酸混合酸無水物 (たとえば遊離酸とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノ *tert*-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ (*p*-ニト

ロベンジル)炭酸、モノアリル炭酸などとの混合酸無水物)、 $C_{1-}$ 。脂肪族カルボン酸混合酸無水物(たとえば遊離酸と酢酸、トリクロロ酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸などとの混合酸無水物)、 $C_{7-12}$ 。芳香族カルボン酸混合酸無水物(たとえば遊離酸と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸などとの混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物(たとえば遊離酸とメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物)などが、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド[たとえば遊離酸とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾールなどとの酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は $C_{1-}$ 。アルキル基(例、メチル、エチル等)、 $C_{1-}$ 。アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素等)、オキシ基、チオキシ基、 $C_{1-}$ 。アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ等)などで置換されていてもよい。]などがあげられる。活性エステルとしては $\beta$ -ラクタムおよびペプチド合成の分野でこの目的に用いられるものはすべて利用でき、たとえば有機リン酸エステル(たとえばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステルなど)のほかp-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシニイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステルなどがあげられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物とのエステル[たとえば2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステルなどで、これらの複素環は $C_{1-}$ 。アルキル基(例、メチル、エチル等)、 $C_{1-}$ 。アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素等)、 $C_{1-}$ 。アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ等)などで置換されていてもよい。]が挙げられる。

#### 【0114】

Lで示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)などが挙げられる。この反応は、通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該溶媒としては、たとえばエーテル系溶媒(例、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、ハロゲン系溶媒(例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど)、芳香族系溶媒(例、トルエン、クロロベンゼン、キシレンなど)、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。この反応は通常化合物(II d)に対し、化合物(III d) 1ないし5当量、好ましくは1ないし3当量反応させることにより行われる。反応温度は-20℃から50℃、好ましくは0℃ないし室温であり、反応時間は通常5分間から100時間である。またこの反応においては塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。該塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。式(III d)で表される化合物のカルボキシル基における反応性誘導体は前記のとおりであるが、中でも酸ハライドが好ましい。該塩基の使用量は、化合物(II d)に対し、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量である。カルボン酸からアシル化する場合には、不活性溶媒中(例えば、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル)、化合物(II d)とこれ1当量に対し1ないし1.5当量のカルボン酸( $A^d-CO_2H$ )とを1ないし1.5当量のジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)な

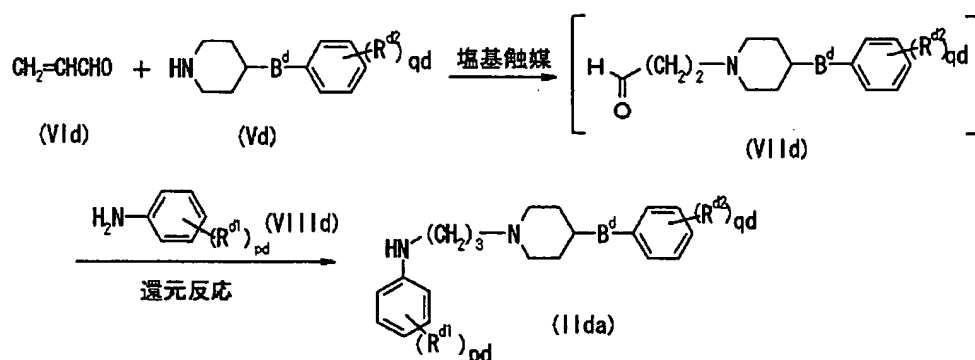
どの脱水縮合剤存在下反応させることにより行われる。この反応は通常室温下に行われ、反応時間は0.5ないし24時間である。この反応において原料として用いられる化合物 (I I I d) はたとえば *Heterocycles*, 43 (10) 2131-2138 (1996) などに記載の化合物を原料にして公知の一般的方法により合成することができる。

#### 【0115】

この方法において用いられる化合物 (I I d) はたとえば *Chem. Pharm. Bull.* 47 (1) 28-36 (1999)、特開昭56-53654などに記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

また、化合物 (I I d) のうち  $r_d$  が3のものは、たとえば、*Synthetic Comm.*, 1991, 20, 3167-3180. に記載の方法によって製造することができる。すなわち、アミン類やアミド類の不飽和結合に対する付加反応を利用して、つぎの方法によって製造することができる。

#### 【化57】



20

(式中、各記号は前記と同意義である。)

アクロレイン (V I d) と化合物 (V d) を反応させ、ついでその生成物 (V I I d) に還元条件下化合物 (V I I I d) を反応させることにより得ることができる。化合物 (V I d) と化合物 (V d) の反応は通常反応に不活性な溶媒中塩基の存在下に行われる。該塩基としては1) 強塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム  $\alpha$ -ブトキシドなど) など、2) 無機塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど) など、3) 有機塩基等例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン) などのアミン類あるいはピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などが挙げられる。該溶媒としては、前記化合物 (I I d) と化合物 (I I I d) との反応において述べた溶媒が挙げられ、これらを単独または混合して用いることができる。この反応において化合物 (V I I d) が得られる。

40

#### 【0116】

化合物 (V I I d) と化合物 (V I I I d) との反応における還元剤としては、例えば水

50

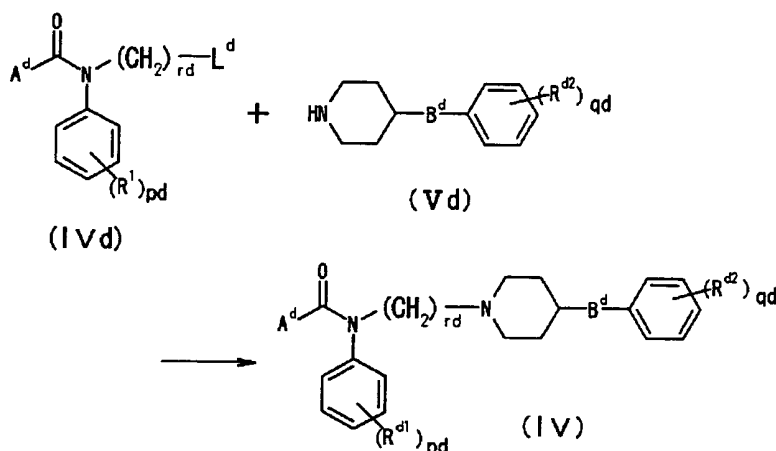
素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。これらの還元剤の使用量は化合物(VII d)に対し通常1~10当量、好ましくは1~4当量である。反応温度は-20~50℃、好ましくは0℃~室温であり、反応時間は0.5~24時間である。

また該反応は接触還元法によっても行なうことができる。たとえば、触媒量のラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属触媒と不活性溶媒中(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール性溶媒)、室温ないし100℃、水素圧が1気圧から100気圧において、1ないし48時間反応させることにより化合物(II d a)が得られる。

#### 製造法2

下式で示すとおり、式(IV d)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(IV d)という)と式(V d)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(V d)という)とを反応させることにより化合物(IV)を製造することができる。

【化58】



(式中、 $L^d$  は脱離基を示し、他の記号は前記と同意義である。)

$L^d$  で示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)などが挙げられる。

この反応は例えば、オーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)記載の方法に準じて行うことができる。

この反応は通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該性溶媒としてアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド(DMSO)などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、アセトン、エタノールなどが好ましい。反応温度は通常室温ないし100℃、好ましくは室温ないし50℃であり反応時間は通常0.5ないし1日である。この反応は通常は化合物(IV d)に対し1ないし3当量の塩基を加えるが、必ずしも必須ではない。該塩基としては、上記化合物(II d)と化合物(III d)との反応に用いた塩基を用いることができる。

この反応において原料として用いられる化合物(IV d)は化合物(III d)を原料にして公知の一般的方法により合成することができる。

【0117】

上記式(I)、(II)、(III)、(IV)および(e I)で表わされる化合物の塩



としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など）等のほか、塩基との塩（たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩）を形成していてもよい。

上記式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (eI) で表される化合物またはその塩は、CCR拮抗作用、とくにCCR5拮抗作用、CXCR4拮抗作用、CXCR3拮抗作用、CCR2拮抗作用、CCR3拮抗作用を有し、毒性または副作用が弱いため、単独で、または薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤などの医薬製剤として経口または非経口的に投与することができる。

非経口的投与の形態としては、注射剤、点滴、坐剤、腔坐剤などが挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

#### 【0118】

このようにして得られる上記式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (eI) で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤などとして、種々の疾患の予防・

治療剤として用いることができる。本発明の予防・治療剤の対象疾患としては、たとえば、移植片拒絶反応（移植後の拒絶反応、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植片対宿主疾患、など）、骨髓膜炎等の関節炎骨疾患（慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨粗しょう症、細胞などの異常増殖、骨折、再骨折、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊、など）、自己免疫疾患（膠原病、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症、など）、アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、など）、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、脾炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、消化性潰瘍、時局性回腸炎、など）、炎症性疾患（網膜炎、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、膀胱炎、髄膜炎、炎症性眼疾患、など）、呼吸器疾患（かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓、肺サルコイドーシス、肺結核、間質性肺炎、珪肺、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、など）、感染性疾患（サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症、性感染症、カリニ肺炎、ヘリコバクターピロリ感染症、全身性真菌感染症、結核、侵襲性ブドウ球菌感染症、急性ウイルス脳炎、急性バクテリア髄膜炎、エイズ脳症、敗血症、セブシス、重症セブシス、敗血症性ショック、内毒素性ショック、トキシシンショック症候群、など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移（膀胱ガン、乳ガン、子宮けいガン、卵巣ガン、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸ガン、直腸ガン、結腸ガン、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、前立腺ガン、肺ガン、胃ガン、ホジキン病、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、など）、非ホジキン性リンパ腫、非小細胞肺ガン、悪性黒色腫、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン舞踏病、糖尿病神経障害、クロイツフェルト・ヤコブ病、など）、精神疾患（うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、精神分裂病、静脈機能不全、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常など）、中枢損傷（頭部外傷、脊椎損傷、むちうち症等）、血管性痴呆（多発梗塞性痴呆、ビンスワンガー病、など）、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、など）、脳血管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、脳血管痴呆症、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳循環・腎循環自動調節の障害または異常、脳血液関門の障害、不安症状、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、不快精神状態、健忘症、三叉神経痛、耳鼻咽喉疾患（メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、偏頭痛、慢性疼痛、皮膚疾患（ケロイド、血管腫、乾癬など）、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、末梢動脈閉塞症、虚血後再灌流障害、レイノー病、バージャー病、心筋炎、心筋虚血、心筋梗塞、心筋梗塞後の心不全進行、心筋症、心肥大、急性心不全およびうっ血性を含む慢性心不全、狭心症、不整脈、頻脈、血圧日内変動異常、血液・血球成分の性状異常（血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度上昇、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、血管作動性物質や血栓誘発物質（エンドセリン、トロンボキサンA<sub>2</sub> など）の産生および機能亢進、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）、血栓症、脂肪沈着促進、眼疾患（緑内障、高眼圧症など）、高血圧症、高血圧性耳鳴り、透析低血圧、内皮細胞および臓器障害、内分泌疾患（アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症など）、腎炎、腎疾患（腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害、糖尿病性腎症、など）、糖尿病性疾患（インスリン依存性糖尿病、糖尿

病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性細小血管症、糖尿病性神経障害など）、耐糖能異常、肝臓疾患（慢性を含む肝炎、肝硬変など）、間質性肝疾患、慢性膵炎、門脈圧亢進症、肥満、男性不妊症、婦人科疾患（更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、など）、浮腫、慢性疲労症候群、前立腺肥大症、ベーチュット病、ホジキン病、ラクネ梗塞、意識障害、乾癬、環境・職業性因子による疾患（放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など）、間歇性跛行、などが挙げられる。

【0119】

上記式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (e I) で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は、対象疾患の種類により異なるが、他の薬剤と組み合わせ10  
て用いてもよい。該他の薬剤としては、たとえば、HDL 増加薬 [スクワレン合成酵素阻害薬、CETP 阻害薬、LPL 活性化薬など]、HIV の感染症の予防・治療剤 [ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine)、アバカビル (abacavir)、アデフォビル (adefovir)、アデフォビル ジピボキシル (adefovir dipivoxil)、フォズブジン チドキシル (fozivudine tidoxil) などの核酸系逆転写酵素阻害剤、ネビラピン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine)、エファビレンツ (efavirenz)、ロビリド (loviride)、イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などの非核酸系逆転写酵素阻害剤、サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、20  
インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir)、アムブレナビル (amprenavir)、パリーナビル (palinavir)、ラシナビル (lasinavir)、ロビナビル (lopinavir) などのプロテアーゼ阻害剤]、HMG-CoA 還元酵素阻害薬：セリバスタチン、アトロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、(+)-3R, 5S-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンシルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシー-6 (E)-ヘプテン酸など、アトピー性皮膚炎治療薬 [クロモグリク酸ナトリウムなど]、アレルギー性鼻炎治療薬 [クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、30  
メキタジンなど]、イミベネム・シラスタチンナトリウム、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、オキシドスクアレノールラノステロールサイクラゼ [例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体]、カルシウム拮抗薬 (ジルチアゼム等)、グリセロール、コリンエステラーゼ阻害剤 (例、アリセプト (ドネベジル) 等)、コレステロール吸収を抑制する化合物 [例、シトステロールやネオマイシン等]、コレステロール合成を阻害する化合物 [例、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン等の HMG-CoA 還元酵素阻害薬]、シクロオキシゲナーゼ抑制剤 [(Cox-I, Cox-II 抑制剤) 例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン等のサリチル酸誘導体、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェン等]、シグナル伝達阻害薬、スクアレノエポキシダーゼ阻害薬 [例、NB-598 および類縁化合物等]、ステロイド薬 [デ40  
キサメサゾン、ヘキサメサゾン、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど]、ダイアセリン、ニコチン酸、その誘導体および類縁体 [例、アシビモックスおよびプロブコール]、ニセログリン、ネフロゼ症候群治療薬：プレドニゾロン (プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム (プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (ソル・メドロール)、ベタメタゾン (リンデロン)、ジピリダモール (ベルサンチン)、塩酸ジラゼブ (コメリアン)、チクロピジン、クロピドグレル、FXa 阻害剤等の抗血小板薬ならびに抗凝固薬、バルビタール系抗痙攣薬あるいは麻酔薬 (フェノバルビタール、メホバルビタール、メタル 50

ビタール等)、パーキンソン病治療薬(例、L-ドーパ等)、ヒスタミン受容体遮断薬(シメチジン、ファモチジン等)、ヒダントイン系抗痙攣薬(フェニトイン、メフェニトイン、エトトイン等)、ヒドロキシカム、フィブレート類[例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル等]、プロスタグランジン類、メゲストロール酢酸、胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬:制酸剤[例、ヒスタミンH<sub>2</sub>拮抗薬(シメチジン等)、プロトンポンプ阻害薬(ランソプラゾール等)など]、炎症性メディエーター作用抑制薬、冠血管拡張薬:ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など、感染症治療薬:[例、抗生物質製剤(塩酸セファチアム、塩酸セフトゾラン、アンピシリンなど)、化学療法剤(サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤など)、生物学的製剤(ワクチン類、免疫グロブリンなどの血液製剤類)など]など、肝臓疾患治療薬:グリチルリチン製剤[例、強力ミノファージェン等]、肝水解物、SH化合物[例、グルタチオン等]、特殊アミノ酸製剤[例、アミノレバン等]、リン脂質[例、ポリエンホスファチジルコリン等]、ビタミン類[例、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、C等]、副腎皮質ホルモン[例、デキサメタゾン、ベタメタゾン等]、インターフェロン[例、インターフェロン $\alpha$ 、 $\beta$ 等]、肝生脳症治療薬[例、ラクツロース等]、食道、胃静脈瘤破裂時に用いられる止血剤[例、バソプレッシン、ソマトスタチン等]など、関節炎治療薬、筋弛緩薬[ブリジノール、ツボクラリン、バンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど]、血管拡張薬[オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど]、血管収縮薬[ドパミン、ドブタミンデノバミンなど]、血小板凝集抑制剤(オザグレル等)、血栓形成予防・治療薬:血液凝固阻止薬[例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム(ワーファリン)、Xa阻害薬]、血栓溶解薬[例、tPA、ウロキナーゼ]、抗血小板薬[例、アスピリン、スルフィンピラゾロ(アンツール)、ジピリダモール(ペルサンチン)、チクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬(レオプロ)]、抗うつ薬[イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど]、抗てんかん薬[ギャバペンチン、フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど]、抗アレルギー薬[ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリベレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アセラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、برانルカスト水和物、セラトロダスト、フェキソフェナジン、エバスチン、ブシラミン、オキサトミド、強力ネオミノファージェンシー、トラネキサム酸、フマル酸ケトチフェンなど]、抗コリン剤(例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウムなど)、抗パーキンソン薬(ドーパミン、レボドーパ等)、抗リウマチ薬、抗炎症剤(例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシン、ロキソプロフェンナトリウム、デキサメタゾンなど)、抗凝血薬および抗血小板薬[クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、アルガトロバン、ガベキサート、オザグレルナトリウム、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、ベントキシフィリン、チソキナーゼ、ストレプトキナーゼ、ヘパリンなど]、抗凝固療法剤[ジピリダモール(ペルサンチン)、塩酸ジラゼブ(コメリアン)、チロピジン、クロビドグレル、Xa阻害剤]、抗菌薬[▲1▼サルファ剤[スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など]、▲2▼キノリン系抗菌薬[ナリジクス酸、ピベミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシ

10

20

30

40

50

ル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スバルフロキサシン、フレロキサシンなど]、▲3▼抗結核薬 [イソニアジド、エタンブトール (塩酸エタンブトール)、パラアミノサリチル酸 (パラアミノサリチル酸カルシウム)、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど]、▲4▼抗抗酸菌薬 [ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど]、▲5▼抗ウイルス薬 [イドクスウリジン、アシクロビル、ピタラビン、ガンシクロビルなど]、▲6▼抗HIV薬 [ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど]、▲7▼抗スピロヘータ薬、▲8▼抗生物質 [塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフトラジウム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフボドキシムプロキセチル、セフピロム、セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類 [ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics), 38, 877-885 (1985)] など] セフィキシム、レボフロキサシン]、抗血栓剤 (アルガトロバン等)、抗原虫薬 [メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど]、抗腫瘍薬 [6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル) フマギロール、プレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキシソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸プレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸エユープリン、酢酸ブセレリンなど]、抗真菌薬 [▲1▼ポリエチレン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスチン、トリコマイシン)、▲2▼グリセオフルビン、ピロールニトリンなど、▲3▼シトシン代謝拮抗薬 (例、フルシトシン)、▲4▼イミダゾール誘導体 (例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール)、▲5▼トリアゾール誘導体 (例、フルコナゾール、イトラコナゾール、アゾール系化合物 [2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシー-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン]、▲6▼チオカルバミン酸誘導体 (例、トリナフトール)、▲7▼エキノカンジン系誘導体 (例、カスポファンギン、FK-463、V-エキノカンジン) など]、抗精神病薬 [塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ベルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、プロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカブラミン、スルピリド、ゾテピンなど]、抗潰瘍薬 [メタクロプロミド、塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン

、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テブレノン、プロスタグランジンなど]、抗糖尿病用剤（例えば、ピオグリタゾン、ナテグリニド、ボグリボース、アカルボースなど）、抗肥満薬（マジンドールなど）、抗リウマチ薬など、抗不安薬 [ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、プロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど]、抗不整脈薬：ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および $\beta$ 遮断薬、Ca拮抗薬など、抗喘息薬 [塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシブレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフエドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レベリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、برانルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチアオン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロカテロール、など]、甲状腺機能低下症治療薬 [乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシンナトリウム（チラーヂンS）、リオチロニジンナトリウム（サイロニン、チロミン）；ネフローゼ症候群治療薬：プレドニゾロン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾロンナトリウム（プレドニン）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）]、高血圧治療薬 [▲1▼交感神経抑制薬 [▲2刺激薬（例、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、メチルドパなど）、神経節遮断薬（例、ヘキサメトニウム、トリメタファンなど）、シナプス前遮断剤（例、アルサーオキシロン、ジメチルアミノレセルピナート、レシナミン、レセルピン、シロシンゴピンなど）、ニューロン遮断薬（例、ベタニジン、グアナチジンなど）、 $\alpha$ 1遮断薬（例、ブナゾシン、ドキサゾシン、ブラゾシン、テラゾシン、ウラビジルなど）、 $\beta$ 遮断薬（例、プルブラノロール、ナドロール、チモロール、ニブラジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど）など、▲2▼血管拡張薬 [カルシウムチャンネル拮抗薬（例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど）、フタラジン誘導体（例、ブトララジン、カドララジン、エカラジン、ヒドララジン、トドララジンなど）など]、▲3▼ACE阻害薬 [アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ベリンドプリルなど]、▲4▼AII拮抗薬 [ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、フォラサルタンなど]、▲5▼利尿薬（例えば前述の利尿薬など）]、高血圧治療薬：利尿薬 [例、フロセミド（ラシックス）、フメタニド（ルネトン）、アゾセミド（ダイアート）]、降圧薬 [例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース）など）及びCa拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 $\alpha$ または $\beta$ 受容体遮断薬など]、高脂血症治療薬 [HMG-CoA還元酵素阻害薬（例、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンなど）、フィブラート系薬剤（例、シンフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなど）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミドなど）、ニコチン酸製剤（例、ニコモール、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロールなど）、多価不飽和脂肪酸誘導体（例、イコサペント酸エチル、ポリエンフォスファチジルコリン、メリナミドなど）、植物ステロール（例、ガンマーオリザノール、ソイステロールなど）、エラストーゼ、デキストラン硫酸ナトリウム、スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、2-クロロ-3-〔4-（2-メチル-2-フェニルプロポキシ）フェニル〕プロピオン酸エチル [ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・プレティン（Chem. Pharm. Bull.）, 38, 2792-2796（1

990) ] など]、骨疾患治療薬：カルシウム製剤（例、炭酸カルシウム等）、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤（例、アルファカルシドール（アルファロールなど）、カルシトリオール（ロカルトロール）等）、性ホルモン類（例、エストロゲン、エストランジオール等）、ホルモン製剤〔例、結合型エストロゲン（プレマリン）など〕、イブリフラボン製剤（オステンなど）、ビタミンK<sub>2</sub>、ビタミンK<sub>2</sub>製剤〔例、メナテトレノン（グラケー）など〕、ビスホスホン酸系製剤（エチドロネートなど）、プロスタグランジンE<sub>2</sub>、フッ素化合物（例、フッ化ナトリウム等）、骨形成タンパク（BMP）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- $\beta$ ）、インスリン様成長因子-1及び2（IGF-1、-2）、副甲状腺ホルモン（PTH）、ヨーロッパ出願公開EP-A1-376197号公報、EP-A1-460488号公報およびEP-A1-719782号公報記載の化合物（例、  
 (2R, 4S) - (-) - N - [4 - (diethoxyphosphorylmethyl) phenyl] - 1, 2, 4, 5 - tetrahydro - 4 - methyl - 7, 8 - methylenedioxy - 5 - oxo - 3 - benzothiepin - 2 - carboxamide等）など、脂溶性ビタミン薬 [▲1▼ビタミンA類：ビタミンA<sub>1</sub>、ビタミンA<sub>2</sub> およびパルミチン酸レチノール、▲2▼ビタミンD類：ビタミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub> およびD<sub>5</sub>、▲3▼ビタミンE類： $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、ニコチン酸d1- $\alpha$ -トコフェロール、▲4▼ビタミンK類：ビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub> およびK<sub>4</sub>、▲5▼葉酸（ビタミンM）など]、ビタミン誘導体 [ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD<sub>3</sub>誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD<sub>2</sub>誘導体など]、疾患修飾性抗リウマチ薬および免疫抑制薬 [例えば、メソトレキセイト、レフルノミド、プログラフ、スルファサラジン、D-ペニシラミン、経口金剤]、昇圧薬 [ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど]、心筋保護薬：心臓ATP-K用 開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など、心不全治療薬 [強心薬（例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスチラリジンなど）、 $\alpha$ 、 $\beta$ 刺激薬（例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドカルパミン、ドブタミン、デノパミンなど）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノンなど）カルシウムチャンネル感受性増強薬（例、ピモベンタンなど）、硝酸薬（例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなど）、ACE阻害薬（例えば前述のACE阻害薬など）、利尿薬（例えば前述の利尿薬など）、カルベリチド、ユビデカレノン、ベスナリノン、アミノフィリンなど]、神経栄養因子、腎不全・腎症治療薬、生物製剤 [例えば、モノクローナル抗体（例、抗TNF- $\alpha$ 抗体、抗IL-12抗体、抗IL-6抗体、抗ICAM-1抗体、抗CD4抗体等）、可溶性レセプター（例、可溶性TNF- $\alpha$ レセプター等）、タンパク性リガンド（IL-1リセプターアンタゴニスト等）]、胆汁酸結合樹脂 [例、コレステラミン、コレステボール等]、胆道疾患治療薬：催胆薬 [例、デヒドロコール酸等]、排胆剤 [例、硫酸マグネシウム等] など、中枢神経系作用薬：抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、抗パーキンソン薬およびその他の精神神経用薬など、鎮咳・去たん薬 [塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレブタリン、オキシベテパノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロベトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チベピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンプロキシオール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど]、鎮静薬 [塩酸クロロプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビ

タール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニ  
 トラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラ  
 ゼパム、プロムワレリル尿素、抱水クロラル、トリクロホスナトリウムなど]、鎮痛剤  
 および消炎剤 [例えば、中枢性鎮痛剤 (例、モルフィン、コデイン、ペンタジシン等)、  
 ステロイド剤 (例、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等)、消炎酵素剤 (例、  
 プロメルシン、リゾチーム、プロクターゼ等)]、糖尿病治療薬 [スルホニル尿素剤  
 (例、トルブタミド、クロルプロバミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザ  
 ミド、グリベンクラミド、グリブゾールなど)、ビグアナイド剤 (例、塩酸メトホルミン  
 、塩酸ブホルミンなど)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 (例、ボグリボース、アカルボース  
 など)、インスリン抵抗性改善薬 (例、ピオグリタゾン、トログリタゾンなど)、インス  
 リン、グルカゴン、糖尿病性合併症治療薬 (例、エバルレスタット、チオクト酸など)、  
 アクトス、ロジグリタゾン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グ  
 リミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリ  
 ン、ラスチノン、バシルコン、デアメルリンS、イスジリン類など]、脳機能賦活薬 (例、  
 イデベノン、ビンボセチン等)、泌尿器・男性性器疾患治療薬：[例、前立腺肥大症治療  
 薬 (塩酸タムスロシン、塩酸プラゾシン、酢酸クロルマジノンなど)、前立腺がん (酢酸  
 リュープロレリン、酢酸ゴセレリン、酢酸クロルマジノンなど)] など、非ステロイド性  
 抗炎症薬 [アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリ  
 ン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリ  
 ウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェ  
 ン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブ  
 フェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルト  
 プロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン  
 、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、アロプリノール、金チオリン  
 ゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリ  
 チル酸、アトロピン、スコボラミン、モルヒネ、ベチジン、レボルファイノール、ケト  
 プロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩など]、頻尿・尿失禁治療薬 [塩  
 酸フラボキサートなど]、不安定ブランク安定化薬 [MMP阻害薬、キマーゼ阻害薬  
 など]、不整脈治療薬 [ナトリウムチャンネル遮断薬 (例、キニジン、プロカインアミド  
 、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メ  
 キシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトインなど)、 $\beta$   
 遮断薬 (例、プロプラノロール、アルブレンロール、プフェトロール、オクスプレノロー  
 ル、アテノール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、ピンドロール、カ  
 ルテオロール、アロチロールなど)、カリウムチャンネル遮断薬 (例、アミオダロンなど)  
 )、カルシウムチャンネル遮断薬 (例、ベラパミル、ジルチアゼムなど) など]、婦人科  
 疾患治療薬：[例、更年期障害治療薬 (結合型エストロゲン、エストラジオール、エナン  
 ト酸テストステロン・吉草酸エストラジオールなど)、乳癌治療薬 (クエン酸タモキシフ  
 ェンなど)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬 (酢酸リュープロレリン、ダナゾールなど)]  
 など、麻酔薬 [a. 局所麻酔薬 [塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブ  
 カイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸プピバカイン、塩酸オキシプロカ  
 イン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン] など]、b. 全身麻酔薬 [▲1▼吸入麻  
 酔薬 (例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、▲2▼静  
 脈麻酔薬 (例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラ  
 ールナトリウム、ペントバルビタール) など] ]、麻薬拮抗薬 [レバロルフアン、ナロルフ  
 イン、ナロキソンまたはその塩など]、慢性心不全治療薬：強心薬 [例、強心配糖体 (ジ  
 ゴキシンなど)、 $\beta$ 受容体刺激薬 (デノバミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤  
 ) およびPDE阻害薬など]、利尿薬 [例、フロセミド (ラシックス)、スピロノラクト  
 ン (アルダクトン)、ブメタニド (ルネトロン)、アゾセミド (ダイアート) など]、A  
 CE阻害薬、[例、マレイン酸エナラプリル (レニベース) など]、Ca拮抗薬 [例、  
 アムロジピン、マニジピンなど] および $\beta$ 受容体遮断薬など、免疫調節薬 [シクロスポリ

10

20

30

40

50



ン、タクロリムス、グスベリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど]、利尿薬 [サイアザイド系利尿薬 (ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロペンチアジド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなど)、ループ利尿薬 (クロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルシド、メチ克蘭、ソトラゾン、トリパミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミド、メフルシドなど)、カリウム保持性利尿薬 (スピロノラクトン、トリアムテレンなど)]、勃起不全薬 (バイアグラ、アボモルフィンなど) などが挙げられる。

#### 【0120】

これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品 (例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品 (例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど) なども本発明の医薬組成物に含まれる。

上記医薬組成物を心臓、腎臓、肝臓、骨髄などの臓器を移植する場合の移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤として用いる場合は、移植の3日まえから投与され、移植後においても連続的に投与される。本医薬組成物の1日あたりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人 (体重50Kg) 1人当たり活性成分 [化合物 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Ie)] として、約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10~300mgであり、とりわけ好ましくは約15~150mgであり、1日当たり1回又は2から3回にわけて投与される。また、この場合、他の臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の抑制剤と組み合わせて用いてもよい。上記式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (Ie) で表される化合物またはその塩と組み合わせて用いられる、臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の抑制剤の具体的な例としては、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンなどが挙げられる。これらの薬剤を組み合わせて用いる場合に、1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

上記式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (Ie) で表される化合物またはその塩を臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の抑制剤以外の対象疾患に用いる場合の1日あたりの投与量は、対象疾患の種類、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人 (体重50Kg) 1人当たり活性成分 [化合物 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Ie)] として約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10~300mgであり、とりわけ好ましくは約15~150mgであり、1日当たり1を1回又は2から3回にわけて投与する。また、他の薬剤とを組み合わせて用いる場合、他の薬剤の投与量は、例えば通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2種またはそれ以上の薬剤を組み合わせて用いる場合に、ある1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

## 【0121】

## 【発明の実施の形態】

以下に実施例、参考例、実験例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

以下の参考例、実施例において、カラムクロマトグラフィー用充填剤は特に記載しているもの以外についてはメルク社シリカゲル60 (70-230または230-400メッシュ) を用いた。<sup>1</sup>H NMRスペクトルはテトラメチルシランを内部基準としてバリアン社Gemini-200 (200MHz) を用いて測定した。 10

## 【0122】

## 【実施例】

## 参考例1-1

t-ブチル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-1-ピペリジンカルボキシラートジエチルホスホリル酢酸エチル (28.3g) のテトラヒドロフラン (200mL) 溶液に60%水素化ナトリウム (4.82g) を氷冷下に加え30分攪拌後、N-ブトキカルボニル-4-ピペリドン (20g) のテトラヒドロフラン (200mL) 溶液を滴下し、室温にて22時間攪拌した。反応終了後、水 (200mL) をを加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (6/1) 溶出部より表題化合物 (27.3g, 100%) を無色粉末として得た。 20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3H, t, J=7.4Hz), 1.47 (9H, s), 2.24-2.33 (2H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.43-3.55 (4H, m), 4.16 (2H, q, J=7.4Hz), 5.70-5.73 (1H, m).

## 参考例1-2

[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニリデン] 酢酸エチル

参考例1-1で得られた化合物 (10g) をメタノール (100mL) に溶解し、4N塩酸酢酸エチル溶液 (20mL) とトリフルオロ酢酸 (2.5mL) を加え3時間攪拌した。溶媒を留去して得られる残留物を酢酸エチルで洗浄して無色粉末 (6.64g) を得た。 30

得られた無色粉末 (6.64g) にテトラヒドロフラン (100mL) とトリエチルアミン (9.9mL) を加え、氷冷下、塩化メシル (3mL) を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応終了後、水 (100mL) を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) 溶出部より表題化合物 (6.18g, 68%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 2.39-2.48 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.99-3.14 (2H, m), 3.27-3.40 (4H, m), 4.17 (2H, q, J=7.0Hz), 5.37-5.77 (1H, m). 40

## 参考例1-3

[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] 酢酸エチル

参考例1-2で得られた化合物 (1.6g) と10%パラジウムカーボン (0.3g) のエタノール (50mL) 混合液を水素下5時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) 溶出部より表題化合物 (1.62g, 100%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 50

1. 33-1. 48 (2H, m), 1. 78-2. 02 (3H, m), 2. 28 (2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2. 68 (2H, dt,  $J=2.4$ , 12.0 Hz), 2. 77 (3H, s), 3. 74-3. 85 (2H, m), 4. 15 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ).

#### 参考例 1-4

[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] 酢酸

参考例 1-3 で得られた化合物 (1. 61 g) のメタノール (30 mL) 溶液に 8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) と水 (3 mL) を加え 8 時間攪拌した。反応終了後、6 N 塩酸 (8 mL) を加え有機溶媒を留去した。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して表題化合物 (1. 29 g, 90%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 29-1. 54 (2H, m), 1. 80-2. 03 (3H, m), 2. 35 (2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2. 69 (2H, dt,  $J=2.2$ , 12.0 Hz), 2. 78 (3H, s), 3. 75-3. 88 (2H, m). 参考例 1-5

[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] 酢酸クロリド

参考例 1-4 で得られた化合物 (1. 29 g) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に N, N-ジメチルホルムアミド (0. 045 mL) と塩化オキサリル (0. 76 mL) を加え 5 時間攪拌した。濃縮して表題化合物 (1. 4 g, 100%) を褐色粉末として得た。

【0123】

#### 参考例 2-1

4-[ (1-アセチル-4-ピペリジニル) メチル] ベンゼンスルホニルクロリド  
クロロスルホン酸 (92 mL) に 0℃ で攪拌下、1-アセチル-4-ベンジルピペリジン (60. 00 g) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を 1 時間かけて滴下した後、0℃ で 30 分間、室温で 1. 5 時間攪拌した。反応液を水 (1 L) に注ぎ、ジクロロメタン (500 mL, 250 mL) で抽出した。有機層を 5% 炭酸ナトリウム水溶液 (500 mL x 2)、飽和食塩水 (250 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 250 g, 酢酸エチル) に付し、目的画分を減圧濃縮して表題化合物 (54. 22 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 05-1. 35 (2H, m), 1. 6-1. 95 (3H, m), 2. 09 (3H, s), 2. 35-2. 65 (1H, m), 2. 68 (2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2. 85-3. 15 (1H, m), 3. 7-3. 9 (1H, m), 4. 5-4. 75 (1H, m), 7. 39 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7. 97 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ).

#### 参考例 2-2

1-アセチル-4-[4-(メチルスルホニル) ベンジル] ピペリジン

亜硫酸ナトリウム (4. 57 g) と炭酸水素ナトリウム (6. 10 g) の水 (40 mL) 溶液に 75℃ で攪拌下、4-[ (1-アセチル-4-ピペリジニル) メチル] ベンゼンスルホニルクロリド (11. 46 g) を少しずつ加えた後、75℃ で 1 時間攪拌した。クロロ酢酸 (5. 14 g) と 50% 水酸化ナトリウム水溶液 (4. 4 mL) を加えて加熱還流下、20 時間攪拌した。0℃ で 1 N 塩酸 (20 mL) を加え酢酸エチル (60 mL, 30 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL x 2) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 150 g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1) に付し、目的画分を減圧濃縮して表題化合物 (8. 76 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 05-1. 35 (2H, m), 1. 55-1. 95 (3H, m), 2. 08 (3H, s), 2. 4-2. 6 (1H, m), 2. 66 (2H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2. 9-3. 1 (1H, m)

, m), 3.06 (3H, s), 3.7-3.9 (1H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J=8.4$  Hz).

#### 参考例 2-3

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン塩酸塩

1-アセチル-4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン (8.76 g) と濃塩酸 (100 mL) の混合物を加熱還流下、4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し 2-プロパノール (100 mL) を加え減圧濃縮した。残留物に 2-プロパノール (50 mL) を加え加熱還流下、30 分間攪拌した。室温まで冷却し沈殿物をろ取り、沈殿物を 2-プロパノールで洗浄、減圧乾燥して表題化合物 (7.51 g) を白色固体として得た。 10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.3-1.6 (2H, m), 1.75-2.1 (3H, m), 2.75 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 2.8-3.05 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.25-3.45 (2H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J=8.1$  Hz).

#### 参考例 2-4

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン塩酸塩 (1 g) を水 (10 mL) に溶解し 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を 0℃ で加え 5 分攪拌後、水層をジクロロメタン (10 mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を炭酸カリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残留物にジイソプロピルエーテル (10 mL) を加え沈殿物をろ取した。沈殿物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (712 mg) を白色固体として得た。 20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07-1.27 (2H, m), 1.50-1.73 (3H, m), 2.48-2.61 (2H, m), 2.62 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 3.03-3.08 (2H, m), 3.05 (3H, s), 7.34 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J=8.4$  Hz).

#### 参考例 2-5

N-(3-{4-[4-(4-メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)アニリン二塩酸塩 30

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン (12.6 g) と DBU (0.074 mL) のテトラヒドロフラン (90 mL) 溶液に攪拌下、-28℃ で 90% アクロレイン (3.7 mL) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下し、-20℃ から -10℃ にて 1 時間攪拌した。-10℃ で 3, 4-ジクロロアニリン (8.07 g) と トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (21.1 g) を順に加えて室温まで上昇させながら 7 時間攪拌した。ジエチルエーテル (150 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (240 mL) を加え 30 分攪拌した。分離した水層をジエチルエーテルとテトラヒドロフラン (100 mL + 50 mL) 混液で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール/酢酸エチル (1/4) 溶出部より淡褐色油状物 (15 g, 66%) を得た。本化合物を 2-プロパノール (100 mL) に溶解し攪拌下、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (100 mL) を加え析出した沈殿物を濾取した。沈殿物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (16.3 g, 94%) を淡褐色粉末として得た。 40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.59 - 2.35 (7H, m), 2.75 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 2.86 - 3.05 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.22 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.48 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.59 - 3.68 (2H, m), 6.63 - 6.75 (3H, m), 7.10 - 7.25 (2H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7 50

. 90 (2H, d, J = 8.2 Hz).

【0124】

#### 参考例3-1

1-アセチル-4-[4-(イソプロピルスルファニル)ベンジル]ピペリジン  
濃硫酸(36mL)と水(200mL)の混合液に参考例2-1で得られた化合物(16.9g)と粉末亜鉛(36.7g)を氷冷下に加え、反応液を60℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、ろ液をジクロロメタン(200mL x 2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し1-アセチル-4-(4-メルカプトベンジル)ピペリジンを無色油状物として得た。

上記化合物をN,N-ジメチルホルムアミド(300mL)に溶解し、2-よう化プロピル(7.3mL)と炭酸カリウム(8.86g)を加え20時間攪拌した。溶媒を留去後、得られる残留物に酢酸エチル(200mL)と水(200mL)を加え10分攪拌した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出部より表題化合物(10.2g, 66%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02-1.30 (2H, m), 1.29 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.60-1.82 (3H, m), 2.07 (3H, s), 2.40-2.58 (3H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 3.25-3.42 (1H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 7.06 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz).

#### 参考例3-2

1-アセチル-4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]ピペリジン  
参考例3-1で得られた化合物(1.06g)のジクロロメタン(30m)溶液に氷冷下m-クロロ過安息香酸を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液をジクロロメタン(30mL)で希釈し、有機層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10/1)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物(1.12g, 95%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03-1.40 (2H, m), 1.29 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.53-2.00 (3H, m), 2.07 (3H, s), 2.40-2.70 (3H, m), 2.82-3.05 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 7.32 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.2 Hz).

#### 参考例3-3

4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]ピペリジン  
参考例3-2で得られた化合物(11.4g)に10N塩酸(100mL)を加え6時間加熱還流した。反応終了後、氷零下8N水酸化ナトリウム水溶液(200mL)を滴下しジクロロメタン(200mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物(9.56g, 96%)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07-1.25 (2H, m), 1.30 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.55-1.78 (3H, m), 2.55 (2H, ddd, J=2.6, 12.0, 12.0 Hz), 2.62 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.00-3.30 (3H, m), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.4 Hz).

#### 参考例3-4

N-(3-[4-[4-(4-イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)アニリン二塩酸塩

30

40

50

参考例 3-3 で得られた化合物を用いて、参考例 2-5 と同様の方法にて表題化合物を合成した。収率 36%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; free)  $\delta$  1.18-1.95 (9H, m), 1.30 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.44 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.66 (2H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 2.85-3.00 (2H, m), 3.05-3.27 (3H, m), 6.39 (1H, dd,  $J=2.6, 8.4\text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.80 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ).

【0125】

10

#### 参考例 4-1

4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボニトリル  
1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジノン (US 6051582 に記載の方法で合成) (1 g, 5.64 mmol) 及びシアン化カリウム (551 mg, 8.5 mmol) の酢酸 (6 mL) 溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL  $\times$  2) で抽出した。有機層を 10% 重曹水 (20 mL  $\times$  2) 及び飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸トリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/5 $\rightarrow$ 1/1) で精製すると表題化合物 (528.1 mg, 46%) を無色粉末晶として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.97-2.10 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 2.74 (1H, s), 2.83 (3H, s), 3.29-3.38 (2H, m), 3.49-3.63 (2H, m). 参考例 4-2

#### 4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボン酸

参考例 4-1 で得られた化合物 (528 mg, 2.59 mmol) に濃塩酸 (2 mL) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をトルエンで共沸後、生じた固体を減圧下乾燥すると表題化合物 (580 mg, 100%) を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.64-1.95 (2H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 2.85 (3H, s), 3.05-3.19 (2H, m), 3.53-3.65 (2H, m).

30

【0126】

#### 参考例 5

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]アセトアミド

参考例 2-5 で得られた化合物 (0.88 g) とトリエチルアミン (0.93 mL) のアセトニトリル (15 mL) 混合液に氷冷下、参考例 1-5 で得られた化合物 (0.6 g) を 3 回に分け 5 分ごとに加えた後、反応液を 50℃ にて 16 時間攪拌した。反応終了後、室温にて酢酸エチルで希釈し、希釈液を水と飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex NH) に付し、酢酸エチル溶出部より得られる油状物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン (90/30/12) 溶出部より無色アモルファス (0.699 g, 64%) を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.40 (2H, m), 1.52-2.02 (14H, m), 2.82 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.55-2.71 (4H, m), 2.75 (3H, s), 2.75-2.88 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.62-3.81 (4H, m)

50

, 6.99 (1H, dd,  $J=2, 2, 8.4$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J=8.4$  Hz).

#### 参考例6

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]アセトアミド

参考例3-4で得られた化合物(0.292g)とトリエチルアミン(0.085mL)のジクロロメタン(5mL)溶液に氷冷下、参考例1-5で得られた化合物(0.29g)を2回に分けて加え室温にて1.5時間撹拌した。参考例1-5で得られた化合物(0.145g)とトリエチルアミン(0.085mL)を再び加え室温にて1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え有機溶媒を留去した。水層を酢酸エチル(50mL)で抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム(30mL×2)と飽和食塩水(30mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NH)に付し、酢酸エチル溶出部より得られる油状物をさらにアルミナカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出部より無色アモルファス(0.231g, 56%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.40 (2H, m), 1.30 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.45-2.10 (14H, m), 2.29 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.55-2.73 (4H, m), 2.75 (3H, s), 2.75-2.89 (2H, m), 3.10-3.28 (1H, m), 3.62-3.85 (4H, m), 7.00 (1H, dd,  $J=2.6, 8.4$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J=8.4$  Hz).

【0127】

#### 参考例7

3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)プロパンアミド

3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピオン酸(0.597g)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.044mL)と塩化オキザリル(0.39mL)を加え1.5時間撹拌した。反応液を濃縮して緑色油状物を得た。参考例2-5で得られた化合物(0.792g)とトリエチルアミン(0.84mL)のジクロロメタン(5mL)溶液に氷冷下、上記油状物のジクロロメタン(15mL)溶液を加え室温にて15時間撹拌した。溶媒を留去し得られる残留物に酢酸エチルと水を加え、分離した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NH)に付し、酢酸エチル溶出部より無色油状物(54mg, 6%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88-1.91 (15H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.20-2.55 (4H, m), 2.62 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.77-3.05 (3H, m), 3.05 (3H, s), 3.62-3.83 (3H, m), 4.48-4.61 (1H, m), 7.02 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

#### 参考例8

N-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)-N-

(3-[4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-4-ピペリジンカルボキサミド

参考例4-2で得られた化合物(555 mg, 2.49 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.0193 mL, 0.249 mmol)の塩化メチレン(10 mL)溶液にオキサリルクロリド(0.325 mL, 3.74 mmol)を滴下し、1時間室温で攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物の塩化メチレン(5 mL)溶液を参考例2-5で得られた化合物(439 mg, 0.83 mmol)とトリエチルアミン(1.39 mL, 9.96 mmol)の塩化メチレン(10 mL)溶液に0℃で滴下し、同温度で2時間、室温で2時間攪拌した。反応液を水(20 mL)及び飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス NH-D M-1020(富士シリシア化学); 30 g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/1→3/1]で精製すると表題化合物(34.4 mg, 6.3%)を無色粉末晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-2.20 (13H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.64 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.78 (3H, s), 2.87-2.93 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.56-3.61 (2H, m), 4.00-4.17 (2H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0128】

実験例(化合物のマウス皮膚移植片拒絶モデルに対する効果)

ドナーマウスB6-CH-2<sup>b m 1 2</sup>の腹部皮膚(10mm四方)をレシピエントマウス(B6/129)に移殖し、移殖当日より試験化合物(N,N-ジメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アンモニウムクロライド)を10 mg/kgとなるよう一日一回皮下投与した。移殖片拒絶の有無を目視で経時的に観察すると、コントロール群と化合物投与群の移殖皮膚生存日数はそれぞれ13.0±2.8日(n=6)、19.6±4.4日(n=7)となり、化合物投与で有意(P<0.05 vs コントロール、log-rank test)な移殖片拒絶抑制効果が観察された。

【0129】

実施例1(カプセル剤)

(1) 1-アセチル-N-(3-[4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-ピペリジンカルボキサミド

40mg

(2) ラクトース

70mg

(3) 微結晶セルロース

9mg

(4) ステアリン酸マグネシウム

1mg

1カプセル 120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

【0130】



**実施例2 (錠剤)**

(1) N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)-ベンジル]-1- -ピペリジニル}プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]アセトア ミド	40mg	
(2) ラクトース	58mg	
(3) コーンスターチ	18mg	
(4) 微結晶セルロース	3.5mg	10
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5mg	
1錠 120mg		

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。  
これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0131】

**実施例3 (カプセル剤)**

(1) N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-フェニル-N'-フェニ ルウレア塩酸塩	40mg	20
(2) ラクトース	70mg	
(3) 微結晶セルロース	9mg	
(4) ステアリン酸マグネシウム	1mg	
1カプセル 120mg		

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの  
(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

【0132】

**実施例4 (錠剤)**

(1) N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル) -N-(4-メチルフェニル)ウレア塩酸塩	40mg	
(2) ラクトース	58mg	
(3) コーンスターチ	18mg	
(4) 微結晶セルロース	3.5mg	40
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5mg	
1錠 120mg		

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。  
これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0133】

【発明の効果】

本発明で用いられる式(I)、(II)、(III)、(IV)および(eI)で表され  
る化合物またはその塩は、CCR拮抗作用、とくにCCR5拮抗作用、CXCR4拮抗作  
用、CXCR3拮抗作用、CCR2拮抗作用、CCR3拮抗作用を有するので、移植片対 50

宿主病および／または拒絶反応の予防・治療剤、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤として有利に使用できる。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/08

F ターム (参考) 4C086 BC21 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA45 ZA81 ZA96 ZB08 ZB13

ZB15

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**